

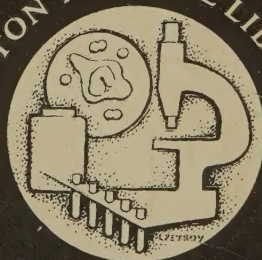
COUNTWAY LIBRARY



HC 25XQ 9



BOSTON MEDICAL LIBRARY



From the Library of  
**William Dameshek**

Harvard M.D., 1923  
Professor of Medicine,  
Tufts University











Premier prés de la Société de médecine  
du nord

26 juillet 1923

Le Secrétaire général

*Debyer*







**TRAITÉ TECHNIQUE**  
**D'HÉMATOLOGIE**





# TRAITÉ TECHNIQUE D'HÉMATOLOGIE

*MORPHOLOGIE, HISTOGENÈSE  
HISTOPHYSIOLOGIE, HISTOPATHOLOGIE*

PAR

**J. JOLLY**

Directeur du Laboratoire d'Histologie  
de l'École des Hautes Études  
au Collège de France.

---

*Avec 699 figures dans le texte et une planche en couleurs.*

---

II

A. MALOINE ET FILS, ÉDITEURS

27, RUE DE L'ÉCOLE-DE-MÉDECINE, 27

PARIS, 1923

BOSTON MEDICAL LIBRARY  
IN THE  
FRANCIS A. COUNTWAY  
LIBRARY OF MEDICINE

14

B

1923

2

vol. 2

copy 1

Copyright by A. Maloine et Fils. 1923.

Tous droits de reproduction, d'adaptation et de traduction  
réservés pour tous pays, y compris la Suède et la Norvège.

BOSTON MEDICAL LIBRARY  
IN THE  
FRANCIS A. COUNTWAY  
LIBRARY OF MEDICINE



## CHAPITRE XI

### FORMATION DU SANG DANS L'EMBRYON. LE FOIE ET LE MÉSENCHYME. LE TISSU LYMPHOÏDE DIFFUS

Chez les Vertébrés qui pondent des œufs, la vésicule ombilicale ou sac vitellin persiste jusqu'à la fin du développement embryonnaire et sa fonction hématopoiétique dure très longtemps. Il en est de même chez quelques espèces de mammifères ; mais comme ici les réserves vitellines n'existent plus, la vésicule ombilicale a tendance à s'atrophier de bonne heure. De plus, la durée très longue de la parturition et le développement considérable du fœtus chez les Mammifères supérieurs, imposent à l'organisme des conditions nouvelles de formation du sang en attendant l'apparition des organes hématopoiétiques définitifs. Ce sont surtout le foie et le tissu conjonctif qui remplissent ce rôle.

#### HÉMATOPOIÈSE DANS LE FOIE EMBRYONNAIRE

Chez la plupart des Mammifères, le foie fonctionne comme organe hématopoiétique pendant une partie de la vie embryonnaire. Ce rôle est connu depuis longtemps (1). Sur les coupes d'embryons passant par le foie, on aperçoit dans les capillaires, de nombreux globules rouges nucléés ; on les voit jusqu'entre les cellules hépatiques où ils forment de petits amas. Ce fait d'observation a été compris de différentes façons, les uns admettant que le phénomène principal, c'est la multiplication, dans les vaisseaux de l'organe, de cellules sanguines formées ailleurs, d'autres attribuant l'origine de ces éléments au tissu conjonctif intrahépatique ou même à l'endothélium vasculaire.

(1) KÖLLIKER, *Zeitschrift f. rat. Medizin*, IV, 1846 ; — NEUMANN, *Archiv der Heilkunde*, XV, 1874.

1874  
Dr. William D. M. S. 1378

Chez le lapin, l'ébauche hépatique commence à apparaître au 10<sup>e</sup> jour, à un moment où l'aire vasculaire est complètement formée et où le sang y circule activement. Cette ébauche est constituée par une évagination de l'endoderme qui s'avance sous

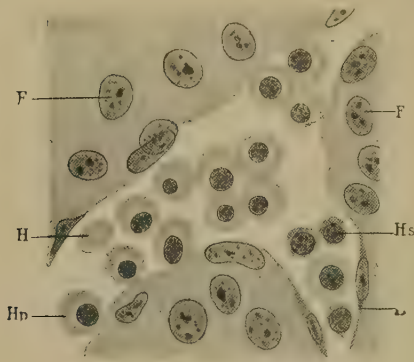


FIG. 364. — Embryon de lapin du 14<sup>e</sup> jour. Foie.

Capillaires contenant des hématies primordiales, *Hp*. — *Hs*, hématies secondaires; — *H*, hématie définitive; — *E*, cellules endothéliales; — *F*, *F*, noyaux des cellules hépatiques. 750 diam.

par des cellules massives, à grand noyau ovalaire, nucléolé, à protoplasma légèrement basophile.

Au 12<sup>e</sup> jour, tissu hépatique et mésenchyme se sont enchevêtrés, et de nombreux vaisseaux, pénétrant l'ébauche, se sont mis en rapport avec les cordons glandulaires. Au 13<sup>e</sup> jour, le foie a acquis sa structure réticulée: ses larges capillaires contiennent une grande quantité d'hématies primordiales apportées par la circulation. Elles trouvent dans ce vaste réseau sanguin des conditions favorables à leur accumula-

tion et à leur multiplication; on y observe donc, comme dans l'aire vasculaire, les différents stades de leur division et de leur évolution.

Les premiers stades de l'hématopoïèse hépatique sont donc intravasculaires et sont représentés par la multiplication et la maturation

10<sup>e</sup> jour, à un moment où l'aire vasculaire est complètement formée et où le sang y circule activement. Cette ébauche est constituée par une évagination de l'endoderme qui s'avance sous forme de cordons cellulaires ramifiés dans le mésenchyme du septum transverse où les accompagnent des vaisseaux. Ce mésenchyme est formé de cellules étoilées, lâchement unies, capables, comme nous l'avons déjà vu, de former directement des cellules lymphoïdes. Du 10<sup>e</sup> au 12<sup>e</sup> jour, l'ébauche s'accroît; les cordons hépatiques, entourés de mésenchyme sont constitués

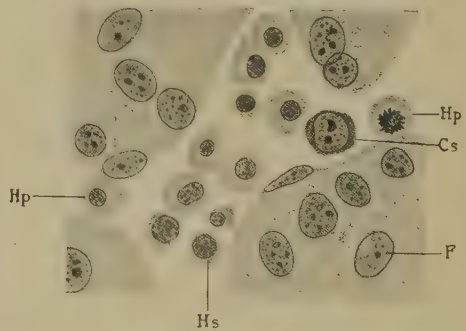


FIG. 365. — Embryon de lapin du 14<sup>e</sup> jour. Foie; hématopoïèse intravasculaire.

*Cs*, cellule sanguine primitive; — *Hp*, hématies primordiales; l'une d'entre elles est en mitose; — *Hs*, hématies secondaires; — *F*, noyaux des cellules hépatiques. 750 diam.



d'éléments apportés au foie par la circulation (1). C'est seulement ensuite qu'apparaissent, dans le tissu hépatique de véritables *ébauches sanguines*. Ces ébauches, qui chez le lapin se montrent vers le 13<sup>e</sup>-14<sup>e</sup> jour, ont une origine encore discutée.

Certains auteurs considèrent que les cellules des ilots sont formées par la transformation directe des cellules endothéliales (2) ; mais cette manière de voir n'a pas été démontrée. D'autres, avec plus de raison, admettent que les ébauches sanguines se forment sur place aux dépens des cellules mésenchymateuses qui, pendant le développement de la glande, sont restées emprisonnées entre la paroi vasculaire et le cordon épithélial (3). Enfin il existe une dernière interprétation, très acceptable aussi : les capillaires poussent, entre les cellules hépatiques, des culs-de-sac où les cellules sanguines s'insinuent, s'accumulent et se multiplient (4). Le fait est facilité par la disparition de l'endothélium en beaucoup de points au cours du développement. Secondairement, les ilots sanguins hépatiques peuvent être recouverts par la paroi endothéliale, reconstituée aux dépens des cellules vasculaires voisines.

Ces ébauches sanguines, au 15<sup>e</sup>-17<sup>e</sup> jour chez le lapin, apparaissent comme des groupes de cellules arrondies situées sous l'endothélium, au contact des cellules hépatiques, et entre elles. Certains de ces éléments ont un protoplasma sans hémoglobine et ressemblent aux cellules glandulaires avec lesquelles, par l'emploi de certaines techniques, elles peuvent être confondues (5).

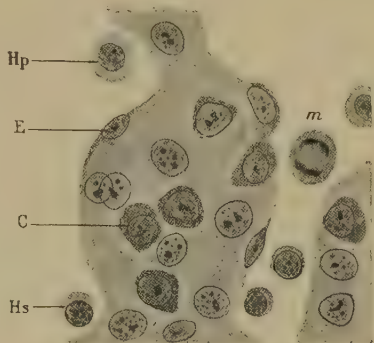


Fig. 366. — Embryon de lapin du 14<sup>e</sup> jour. Foie ; hématopoïèse intra-vasculaire.

*M*, cellule sanguine primitive en mitose, — *Hp*, hématie primordiales ; — *Hs*, hématie secondaire ; — *E*, cellule endothéliale ; — *C*, cellules sanguines primitives indifférentes qui se sont introduites entre les cellules hépatiques et vont être la souche de nouveaux foyers sanguins. 750 diam.

(1) VAN DER STRICHT, *Archives de Biologie*, 1892.

(2) JOST, *Archiv. f. mikr. Anatomie*, LXI, 1903.

(3) SAXER, *An. Hefte*, VI, 1896 ; — MAXIMOW, *Archiv f. mikr. Anatomie*, LXXIII, 1909 ; — MOLLIER, *Archiv f. mikr. Anatomie*, LXXIV, 1909 ; — NATTAN-LARRIER, *S. de Biologie*, 1900, et Thèse Paris, 1901.

(4) VAN DER STRICHT, NEUMANN, *l. c.*

(5) D'où l'opinion, encore soutenue par quelques auteurs (voyez ARON, *Réunion biologique de Strasbourg*, 11 février 1921) suivant laquelle ce sont les cellules hépatiques elles-mêmes qui représentent l'origine des éléments du sang dans le foie embryonnaire. Mais cette manière de voir n'est pas acceptable. Cf. JOLLY et SARAGEA, *S. de Biologie*, 1922.

Sur les pièces bien fixées et colorées par les méthodes éosine-bleu, la distinction des cellules hépatiques est cependant assez facile à faire. Leur protoplasma est, en général, coloré par la couleur plasmatisque tandis que les cellules sanguines indifférentes ont un corps cellulaire vivement coloré par la couleur nucléaire. Le protoplasma

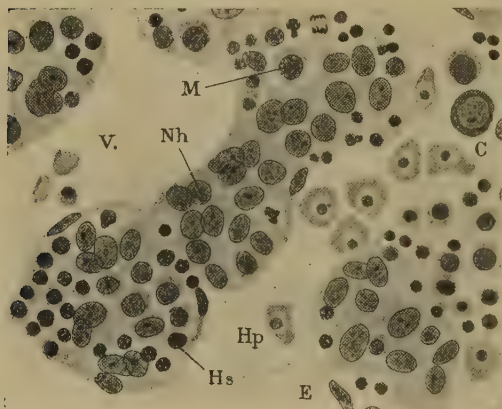


FIG. 367. — Embryon de lapin du 16<sup>e</sup> jour. Foie.  
Hématopoïèse intra-hépatique.

C, cellule sanguine primitive; — Hp, hématies primordiales en train de disparaître; — V, vaisseau sanguin contenant un normoblaste et deux hématies définitives; — Hs, foyers sanguins sous-endothéliaux donnant des hématies secondaires; — Nh, noyaux des cellules hépatiques; — M, mégalo-blaste; — E, cellule endothéliale. 525 diam.

de la cellule hépatique est spumeux, finement vacuolé; son noyau est grand, ovulaire, clair; la disposition de la chromatine y est particulière; les mitoses y ont aussi un aspect spécial.

La différence entre les cellules sanguines indifférentes et les cellules hépatiques peut être mise en évidence par les irradiations qui détruisent les cellules sanguines et respectent les cellules hépatiques (1).

Dans les stades jeunes, les cellules sanguines primitives contenues

dans les vaisseaux peuvent s'insinuer entre les cellules hépatiques, entre lesquelles elles se greffent, donnant ensuite naissance à des ébauches sanguines.

Les cellules lymphoïdes indifférentes qui sont la souche des foyers sanguins sont, les unes, très volumineuses et absolument semblables aux cellules sanguines primitives, les autres, plus petites et nées de leur multiplication. Ces dernières correspondent aux cellules lymphoïdes indifférentes de deuxième génération; ce sont elles qui se transforment en mégalo-blastes (2).

(1) LACASSAGNE, C. R. *Ass. des Anilomistes*, 16<sup>e</sup> réunion, Paris, mars 1921. En irradiant l'abdomen d'une lapine pleine, deux ou trois jours avant la mise-bas, on peut observer chez les lapins nouveau-nés, la disparition des éléments sanguins du foie. La reconstitution se fait probablement aux dépens d'érythroblastes échappés à l'irradiation; mais elle n'est qu'ébauchée, car les sujets meurent vers le 10 ou 12<sup>e</sup> jour après la naissance.

(2) Dans ces ébauches, les cellules sanguines sont au contact direct des cellules hépatiques qui leur servent de support nourricier. Elles représentent donc une variété spéciale de tissu lympho-épithélial. (Voir Ch. xv.)



A côté d'elles, on voit tous les stades de la transformation en globules rouges nucléés, de plus en plus riches en pigment sanguin. Ces phénomènes de maturation sont les mêmes que ceux que nous avons déjà étudiés dans la paroi du sac vitellin. Tous ces jeunes



FIG. 368. — Embryon de lapin du 21<sup>e</sup> jour. Ebauche sanguine intra-hépatique.

*C*, cellules sanguines primitives; — *L*, cellules lymphoïdes indifférentes nées de la multiplication des précédentes; — *M*, mégakloblastes formés par la maturation des cellules lymphoïdes indifférentes; — *Mm*, mitoses de mégakloblastes; — *H*, hématie définitive; — *E*, cellules endothéliales vasculaires; — *F*, noyaux des cellules hépatiques; ils sont clairs et volumineux et entourés d'un protoplasma spumeux. Au centre de l'ébauche, un peu à gauche, on distingue une mitose de cellule hépatique. Sublimé iodé-formol; éosine-orange-toluidine. 1.000 diam.

stades présentent des figures de caryocinèse qui ne se voient plus naturellement au moment où le noyau se condense et commence à disparaître.

Les globules rouges nucléés formés dans les ébauches sanguines intra-hépatiques ne sont pas des cellules aussi volumineuses que les hématies primordiales de l'aire vasculaire. Ils appartiennent à la deuxième génération d'hématies. Ceux qui sont pauvres en hémoglobine répondent aux « érythroblastos » et « mégakloblastos »; ceux qui sont riches en hémoglobine répondent aux « normoblastos ». Dans la lumière vasculaire, on voit encore des hématies de la première génération. Elles sont volumineuses, souvent discoïdes, riches en hémoglobine. Leur noyau est petit, pycnotique. Ces hématies primordiales, toutes arrivées au terme de leur évolution, sont détruites en grand nombre dans le foie où elles sont absorbées par les cellules endothéliales vasculaires qui ont un pouvoir phagocytaire considérable. Certaines d'entre elles se

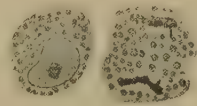


FIG. 369. — Lapin nouveau-né. Coupe du foie. Deux cellules ayant les mêmes caractères que les myélocytes éosinophiles; l'une d'elles est en mitose. 1.300 diam.

gonflent, font saillie dans la lumière vasculaire et peuvent même y devenir libres ; mais elles dégénèrent ensuite.

Dans les ilots sanguins intrahépatiques, on peut voir, à côté des hématies, des mégacaryocytes semblables à ceux de la rate et de la moelle osseuse. Ils sont vraisemblablement formés aux dépens des cellules lymphoïdes primordiales des ilots et peuvent présenter des mitoses pluripolaires (1). Dans la lumière vasculaire, on peut observer chez le lapin, vers le 14<sup>e</sup>-15<sup>e</sup> jour, des cellules géantes à plusieurs noyaux, un peu différentes des mégacaryocytes, et semblables à celles que nous avons vues dans les vaisseaux de l'aire vasculaire du 9<sup>e</sup> jour. Enfin les cellules lymphoïdes sous-endothéliales, en plus des hématies et des mégacaryocytes, peuvent former des leucocytes à granulations acidophiles en passant par un stade absolument semblable à un myélocyte ; mais ces

éléments sont beaucoup moins nombreux que les globules rouges nucléés.

Au moment où les hématies primordiales sont en train de disparaître, phagocytées par les cellules endothéliales, le sang des capillaires hépatiques contient déjà en grand nombre, des hématies définitives sans noyau. La formation de ces éléments n'est pas particulière au foie ; mais il en fabrique abondamment aux dépens des globules rouges nucléés contenus dans les ébauches sous-endothéliales. La disparition du noyau se fait par un mécanisme que nous avons déjà étudié et qui consiste surtout dans une condensation, une transformation des affinités histo-chimiques de la chromatine, aboutissant à sa dissolution. Dans un certain nombre de cellules, les reliquats nucléaires chromatiques, non dissous, sont expulsés et phagocytés ensuite en grand nombre par les cellules endothéliales.

Les ilots sanguins intra-hépatiques livrent aux capillaires du foie de petits globules rouges nucléés et des hématies définitives. Le passage

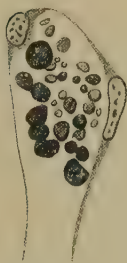


FIG. 370. — Embryon de lapin du 17<sup>e</sup> jour. Coupe du foie. Débris nucléaires libres accumulés dans un capillaire. 800 diam.



FIG. 371. — Embryon de lapin du 17<sup>e</sup> jour. Coupe du foie. Cellule endothéliale d'un capillaire gonflée et contenant des débris nucléaires phagocytés. 800 diam.

(1) VAN DER STRICHT, *An. Anzeiger*, VI, 1891 ; — KOSTANECKI, *An. Hefte*, I, 1892.



de ces éléments dans le sang est probablement facilité ici, comme dans la moelle osseuse, par la disparition de l'endothélium vasculaire en certains points. Ce qui reste de l'endothélium forme les cellules de Kupffer (1).

La fonction hématopoïétique du foie, d'abord discrète au 15<sup>e</sup>-16<sup>e</sup> jour, est extrêmement intense au 18<sup>e</sup>-20<sup>e</sup> jour. Vers le 21<sup>e</sup> jour, le rôle du sac vitellin s'atténue considérablement; dans la dernière semaine de la parturition, c'est le foie qui, dans l'hématogénèse, joue le rôle le plus important. Cette fonction persiste même dans les premiers jours qui suivent la naissance. On observe des phénomènes analogues chez le rat et la souris dont la parturition est courte.

La fonction hémopoïétique du foie embryonnaire, a été retrouvée à peu près chez tous les mammifères qui ont été examinés (2). Chez l'homme, cette fonction existe également, comme beaucoup d'auteurs l'ont constaté (3). A des stades qui s'étendent sur la plus grande partie de la vie intra-utérine, de la 6<sup>e</sup> semaine au 8<sup>e</sup> mois, le foie semble avoir un rôle hématopoïétique important. Ces phénomènes ne diffèrent pas essentiellement de ceux que nous avons étudiés plus haut chez le lapin; et il est très probable que les ébauches sanguines se forment de la même façon.

Dans les stades les plus jeunes, les globules rouges nucléés paraissent situés dans la lumière des capillaires. En certains points, là où le sang ne circule pas, ils s'accumulent et se multiplient. Plus tard, on voit de véritables foyers de formation sous l'endothélium, entre les cellules de Kupffer et les cellules hépatiques (4).

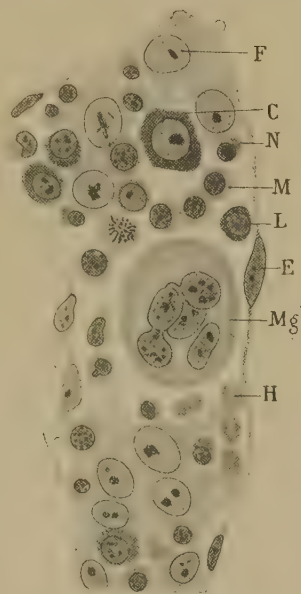


FIG. 372. — Embryon de lapin du 21<sup>e</sup> jour. Hématopoïèse intra-hépatique.

Mg, Mégacaryocyte; — C, cellule sanguine primitive; — L, petite cellule lymphoïde indifférente née de la multiplication de la précédente; — M, mégalo-blaste; — N, normoblaste; — H, hématie définitive; — F, cellule hépatique; — E, endothélium vasculaire. 830 diam.

(1) KUPFFER, *Archiv f. mikr. Anatomie*, LIV, 1899.

(2) Cobaye, rat, souris, lièvre, bœuf, porc, mouton, etc. Voir VAN DER STRICHT (*l. c.* 1892), MAXIMOW (*l. c.* 1909) et GOODALL, *J. of Path. and Bact.* XII, 1908.

(3) MOLLIER, *Archiv f. mikr. Anatomie*, LXXIV, 1909; — NATHAN, *J. de l'Anatomie*, 1908, et Thèse Paris, 1908; — NATAN-LARIER, *S. de Biologie*, 1900, Thèse Paris, 1901, et *Arch. de méd. exp.*, XVI, 1904; — LOBENHOFFER, *Ziegler's Beiträge*, XLIII, 1908; — SCHRIDDE, *Centralblattf. allg. Path.*, 1909; — ASKANAZY, *Virchow's Archiv*, CCV, 1911.

(4) NATHAN, MOLLIER placent l'origine des cellules sanguines de ces foyers dans un ré-

Dans les îlots, l'évolution des cellules sanguines est la même que celle que nous avons étudiée plus haut. La plupart des cellules lymphoïdes indifférentes forment des globules rouges nucléés. Elles sont cependant capables de former des leucocytes granuleux semblables aux myélocytes.

Chez l'homme, ces phénomènes se poursuivent jusqu'aux 7<sup>e</sup> et 8<sup>e</sup> mois de la vie intra-utérine (1). Dans les trois derniers mois, la



FIG. 373 — Fœtus de lapin du 21<sup>e</sup> jour. Coupe du foie. Hématies expulsant une partie de la masse nucléaire dégénérée. 1.300 diam.

moelle osseuse fonctionne déjà; l'hémopoïèse hépatique diminue graduellement d'importance. On trouve alors, dans les espaces portes, des foyers lymphoïdes qui en général ne semblent pas former des globules rouges. Dans les capillaires, on observe des phénomènes de phagocytose de globules rouges par les cellules endothéliales (cellules de Kupffer).

La fonction hématopoïétique du foie embryonnaire explique les phénomènes analogues que l'on peut observer dans des cas pathologiques, chez les Mammifères et chez l'homme (2).

Dans le foie embryonnaire des Mammifères, on peut, chez certaines espèces, mettre en évidence le fer par les procédés micro-chimiques. Chez l'homme, surtout dans les dernières semaines de la gestation, le pigment ferrugineux donnant la réaction du bleu de Prusse se voit dans les cellules hépatiques dans lesquelles il s'accumule (3). Il provient en partie de destructions globulaires, destructions si faciles à voir par l'examen histologique; mais il est fort possible qu'il provienne aussi pour une part, de l'alimentation maternelle. Quant à la manière dont les cellules hépatiques l'utilisent pour la formation de l'hémoglobine, elle est encore inconnue.

Chez les Oiseaux et les Reptiles, contrairement à ce qui existe chez les Mammifères, le foie ne prend à l'hémopoïèse qu'une part insignifiante; c'est qu'ici, jusqu'à l'éclosion, le sac vitellin fabrique en

ticulum spécial d'origine mésodermique, qui constitue aussi la paroi vasculaire. Les capillaires du foie enverraient ainsi dans le parenchyme hépatique des bourgeons composés de cellules endothéliales anastomosées en un réseau syncytial et c'est dans ce stroma que se multiplieraient les cellules sanguines. Dans le foie irradié de lapins nouveau-nés, LACASSAGNE voit la lumière des capillaires occupée par un réticulum, d'origine endothéliale probable, dont les mailles vides représentent la place de cellules sanguines disparues.

(1) Ils peuvent se poursuivre jusqu'à la naissance; ils ont même été observés par NATAN-LARIER dans le foie de jeunes enfants morts de diverses infections.

(2) Voir ch. XVII.

(3) ARON, *Réunion biologique de Strasbourg*, 11 février 1921.

abondance les hématies (1), Chez les Batraciens, pendant la vie larvaire, les cellules sanguines trouvent dans les vaisseaux du foie des conditions favorables à leur multiplication; on observe de plus, dans le mésenchyme au voisinage des canaux biliaires, des foyers de formation des leucocytes (2). A la périphérie du foie, chez les Urodèles, les cellules lymphoïdes s'accumulent en plus grand nombre et forment la couche corticale lymphoïde. Chez un certain nombre de poissons, le mésenchyme intra-hépatique est capable aussi de former des leucocytes (3).

**Hématopoïèse dans le placenta.** — Les vaisseaux qui appartiennent à la circulation sanguine de l'embryon, dans le placenta des Mammifères, sont, dans les premiers stades, des lieux de multiplication et d'évolution des cellules sanguines. On peut observer ici des phénomènes analogues à ceux que nous avons décrits dans les vaisseaux du sac vitellin et dans les capillaires du foie; mais ils sont beaucoup moins importants.

#### FORMATION DU SANG DANS LE MÉSENCHYME

Le terme de *mésenchyme* est employé aujourd'hui dans le sens de *tissu conjonctif de l'embryon*. Il s'applique par conséquent à ce tissu formé, chez les Vertébrés, de petites cellules étoilées lâchement anastomosées et qui, dans le corps du jeune organisme, est intermédiaire aux organes nés des feuilletts primordiaux. Ce tissu, pendant la vie larvaire, joue un rôle hématopoïétique certain; et de plus, c'est à ses dépens que se forme tout le tissu lymphoïde du corps; il est l'origine du sang, comme il est l'origine du tissu adipeux, du tissu fibreux, osseux et cartilagineux. C'est la matrice des divers tissus conjonctifs.

Chez les Invertébrés, son origine est multiple et il se forme de bien des façons. Chez les larves d'oursins, au stade où l'embryon a la forme d'une capsule constituée par deux feuilletts invaginés l'un dans l'autre (*gastrula*), les cellules épithéliales sécrètent une substance gélatineuse qui remplit la cavité de segmentation (4). Dans

(1) DANTSCHAKOFF, *An. Hefte*, XXXVII, 1908, et *Archiv f. mikr. Anatomie*, LXXXVII, 1916.

(2) MIETENS, *Jenaische Zeitschrift f. Naturwiss.*, XLV, 1909, et XLVI, 1910.

(3) Voir plus loin.

(4) La cavité de segmentation est la cavité de l'œuf. Dans la *gastrula*, elle est représentée par l'espace situé entre l'endoderme et l'ectoderme. Elle est donc bien distincte de la cavité *gastruléenne* (intestin primitif, archenteron). Il ne faut pas la confondre non plus avec la cavité du corps ou celome dont le mode de formation, multiple et varié, répond parfois à une évagination endodermique (entéroécèle), mais beaucoup plus souvent à la délamination secondaire d'un feuillet moyen, comme on le voit chez la plupart des Vertébrés (schizocèle).



cette substance pénètrent des cellules qui se détachent de l'épithélium endodermique au sommet de l'invagination et qui perdent leur

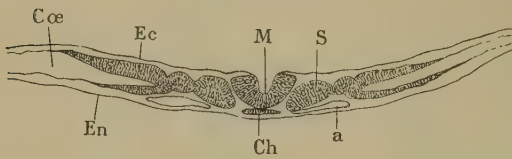


FIG. 374. — Embryon de lapin du 9<sup>e</sup> jour possédant 8 paires de somites. Coupe transversale au niveau de la 7<sup>e</sup> paire de somites.

Ec, ectoderme; — En, endoderme; — M, gouttière médullaire; — Ch, corde dorsale; — a, aorte; — Cœ, coelome; — S, protovertèbre. 65 diam.

caractère épithélial pour prendre celui de cellule mobile. Mais ce mode de formation du mésenchyme n'est pas général. Chez beaucoup d'invertébrés, le mésenchyme larvaire est formé par des cellules émigrées des couches profondes du revêtement ectodermique.

Enfin, le tissu conjonctif embryonnaire peut se former par la dissociation directe des cellules mésodermiques. C'est ce qu'on observe chez les Mollusques et les Annélides (1).

Chez les Vertébrés, d'une manière générale, le mésenchyme est formé uniquement par le feuillet moyen dont il représente un état dissocié, un aspect histologique particulier : c'est ce qu'il est facile d'observer surtout chez les Vertébrés supérieurs (2).

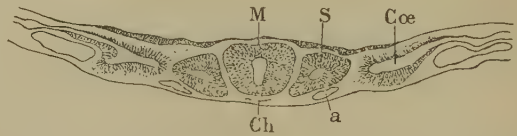


FIG. 375. — Embryon de lapin du 9<sup>e</sup> jour possédant 8 paires de somites. Coupe transversale au niveau de la première paire de somites.

M, tube médullaire; — Ch, corde dorsale; — a, aorte; — Cœ, coelome; — S, protovertèbre, en forme de sac creux 65 diam.

Sur la coupe transversale d'un embryon de lapin au début 8<sup>e</sup> jour, avant la formation des protovertèbres, et au moment où le disque germinatif ne montre encore qu'une ligne primitive, du massif de la ligne primitive on voit partir de chaque côté, le feuillet mésodermique. Il est formé, comme nous l'avons déjà vu, d'une mince couche de cellules étoilées, lâchement unies;

(1) Chez les Mollusques et surtout chez les Annélides, le mésoderme est constitué par deux cordons ou bandelettes nées de la multiplication de deux cellules symétriques, différenciées à un stade très précoce et appartenant primitivement au feuillet endodermique. Ce sont les mésentoblastes. Chez les Mollusques, les cordons mésodermiques nés de ces cellules mères se dissocient de bonne heure pour former un mésenchyme. Chez les Annélides, ces cordons se divisent secondairement en segments qui deviennent creux et qui, en plus des muscles du tronc, des cellules sexuelles et des néphridies, donnent du mésenchyme. (Voir KORSCHULT UND HEIDER, *Lehrbuch der vergleichenden Entwicklungsgeschichte der wirbellosen Thiere*, Léna, 1910; *Allg. Theil. VIII, Keimblätterbildung.*)

(2) La question de la participation éventuelle des autres feuillets à la formation du mésenchyme et du tissu lymphoïde se pose à propos des organes lympho-épithéliaux; nous l'examinerons au ch. xv.

vers son bord libre, il présente déjà une différenciation qui aboutit à la formation de groupes cellulaires particuliers, les ébauches sanguines. A partir de ce moment, le mésoderme commence à présenter dans toute sa partie distale, une délamination qui aboutit à la formation de la cavité cœlomique (1), de la somatopleure et de la splanchnopleure, et dans sa portion axiale, une segmentation qui aboutit à la formation des somites. Sur des coupes transversales d'embryons de la fin du 8<sup>e</sup> jour et du commencement du 9<sup>e</sup> jour, on voit, de chaque côté de la corde et de l'ébauche médullaire, les segments primordiaux, et plus en dehors, la portion non segmentée du mésoderme, fissurée, délaminée

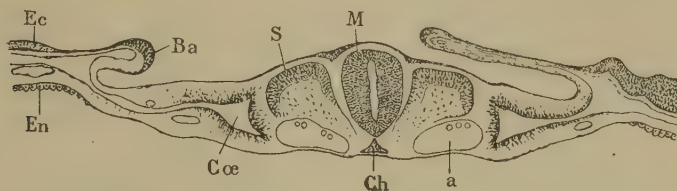


FIG. 376. — Embryon de lapin du 9<sup>e</sup> jour, possédant 12-14 paires de somites.  
Coupe transversale au niveau des premiers somites.

*Ec*, ectoderme extra-embryonnaire; — *En*, endoderme vitellin; — *Ba*, bourrelet amniotique (repli latéral); — *a*, aorte; — *M*, tube médullaire; — *Ch*, corde dorsale; — *Cœ*, cœlome, dont la paroi essaime des cellules mésenchymateuses; — *S*, somite, dont la paroi inféro-interne a disparu et essaime des cellules mésenchymateuses qui s'avancent autour des aortes, de la corde et de la moelle épinière. 65 diam.

en deux feuillets secondaires. Les vaisseaux de l'aire vasculaire se trouvent alors entre l'endoderme et la splanchnopleure. Chaque segment primordial apparaît limité par une couche cellulaire épithélioïde, tandis que l'intérieur est rempli de cellules étoilées lâchement unies et en continuité directe avec la couche épithélioïde. Vers sa partie inférieure et interne, chaque segment s'ouvre, sa paroi se dissocie et les cellules étoilées qu'il renferme s'avancent vers la corde et se répandent de là autour d'elle et autour de l'axe nerveux (2).

Le mésenchyme né des divers somites se fusionne avec le mésenchyme né des somites opposés et constitue ce qu'on a nommé le *mésenchyme axial*.

Le feuillet viscéral et le feuillet cutané du mésoderme latéral non segmenté, donnent aussi des cellules mésenchymateuses qui s'avancent vers l'endoderme et vers l'ectoderme, remplissent l'espace qui sépare le feuillet moyen des deux autres feuillets et forment un tissu conjonctif embryonnaire et des vaisseaux.

(1) VAN DER STRICHT, *S. de Biologie*, 23 mars 1895.

(2) La portion ventrale du feuillet interne du somite correspond à ce qu'on a nommé le *scélérotome*.

Vers l'extrémité céphalique de l'embryon, la formation des segments primordiaux s'arrête à la région occipitale. Le mésoderme axial, à ce niveau, se transforme en mésenchyme, directement, sans formation de somites. Le mésenchyme de la tête provient donc en partie du mésenchyme axial, né des somites du tronc et qui s'avance progressivement vers le cerveau, mais aussi de la transformation directe du mésoderme axial qui, au fur et à mesure qu'il s'avance

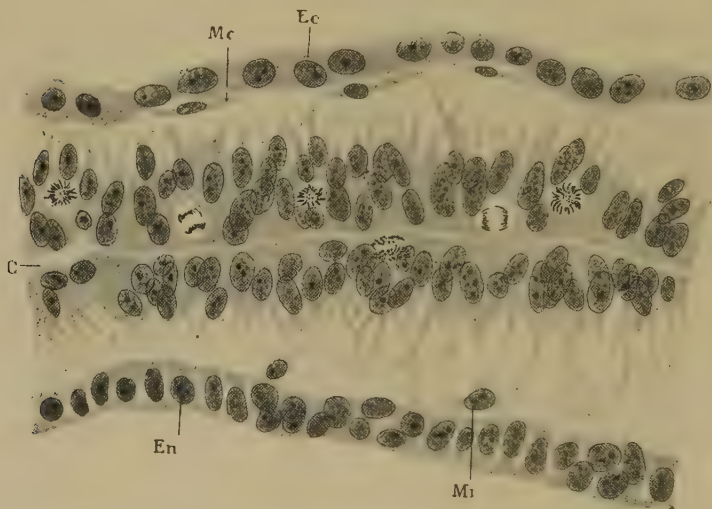


FIG. 377. — Embryon de cobaye du 15<sup>e</sup> jour possédant 4 paires de somites. Coupe transversale passant par la lame latérale du mésoderme (mésoderme non segmenté) dans laquelle on aperçoit la fissure coelomique, C. Les deux feuilletts du mésoderme fissuré qui vont devenir la splanchnopleure et la somatopleure envoient vers l'endoderme (En) et vers l'ectoderme (Ec) des cellules qui vont former le mésenchyme cutané (Mc) et le mésenchyme intestinal (Mi). Remarquer l'abondance des mitoses dans ce foyer de mésenchyme. 530 diam.

dans la région céphalique, se transforme directement en tissu conjonctif embryonnaire, en mésenchyme; de sorte que chez les Vertébrés supérieurs, la différenciation du mésenchyme est, dans la région céphalique, en avance sur les autres régions (1).

Chez les autres Vertébrés, chez les Oiseaux, les Reptiles, les Séla-ciens, les Téléostéens, les faits ne diffèrent pas essentiellement de ceux que nous venons de décrire : les groupes cellulaires qui vont former le mésenchyme se détachent, en différents points, du méso-

(1) BARDEEN, *Handbuch der Entwicklungsgeschichte des Menschen* de KEIBEL et MALL, Leipzig, 1910, 1; — BRACHET, *Traité d'Embryologie des Vertébrés*, Paris, 1921.



derme (1). Ces phénomènes ont été surtout étudiés chez les Sélaciens où chaque segment primordial contribue à la formation du mésenchyme axial. Au niveau du mésoderme fissuré, la somatopleure donne le mésenchyme qui accompagne l'ectoderme et qui s'enfoncera dans les membres. La splanchnopleure forme le mésenchyme qui entoure le tube digestif.

Chez l'homme, ces faits, bien qu'on n'ait eu que plus rarement l'occasion de les étudier, ne semblent pas différents de ceux qu'on observe chez les autres mammifères. Il semble seulement que la formation du mésenchyme soit particulièrement précoce, car, dans les plus jeunes œufs étudiés, bien avant la segmentation de l'embryon, on trouve déjà un tissu conjonctif muqueux qui recouvre la face profonde du chorion, pénètre dans les villosités choriales et enveloppe l'amnios et le sac vitellin (2). Ce tissu paraît provenir de l'extension ou de la transformation histologique du mésoderme qui, comme chez les autres mammifères, naît du massif de la ligne primitive et s'avance entre les deux feuillets primaires.

Vers la fin de la 3<sup>e</sup> semaine, lorsqu'apparaissent les premiers segments primordiaux, ceux-ci se remplissent de cellules mésenchymateuses qui ensuite émigrent vers l'axe du corps, vers le tube neural, la corde et le tube digestif. Ce mésenchyme axial s'avance aussi dans la région céphalique où, du reste, comme chez les autres mammifères, le mésoderme axial se transforme directement en tissu conjonctif embryonnaire.

**Mobilité des cellules du mésenchyme.** — Le mésenchyme ou tissu conjonctif embryonnaire est ainsi formé par des cellules qui, isolément ou par groupes, se détachent du feuillet mésodermique en différents points. Ces cellules se déplacent par un mouvement propre; elles sont mobiles et cette mobilité peut être démontrée sur l'animal vivant.

Un bon objet pour l'observer, c'est l'expansion membraneuse caudale des jeunes alevins de truite (3). Il faut choisir surtout le stade où la queue, encore réduite à un

(1) ZIEGLER, *Archiv f. mikr. Anatomie*, XXXII, 1888, et *Berichte der Naturforsch. Gesells. zu Freiburg*, IV, 1889. L'apparition du mésenchyme coïncide avec des changements considérables dans l'embryon, qui devient turgescent. Entre les feuillets, primitivement accolés, des espaces libres apparaissent et le mésenchyme vient les occuper. C'est au même moment que se développe l'appareil vasculaire et que le sang se met à circuler. (BRACHET, *Traité d'Embryologie*, p. 268).

(2) Il existe à ce moment un vaste cœlome extra-embryonnaire séparant le chorion de la vésicule ombilicale et de l'amnios. Le cœlome intra-embryonnaire apparaît plus tard (voir ETERNOD, *Congrès int. d'Anatomie*, Genève, 1905, et *Revue gén. des Sciences*, 30 juillet 1913).

(3) LAGUESSE, *C. R. Ass. des Anatomistes*, Lyon, 1901.

court moignon comprimé latéralement commence à se munir d'une expansion (1). A ce moment, la queue est très transparente et montre ses myomères ou segments musculaires ; l'épiderme commence à se soulever. Dans l'espace libre situé entre les myomères et l'épiderme, on ne trouve d'abord qu'une substance amorphe fluide qui est ensuite envahie graduellement par des cellules étoilées. Celles-ci partent d'abord isolément du bord libre des myomères et s'avancent vers l'épiderme. L'animal est examiné vivant dans une cellule de paraffine dont on renouvelle l'eau. Si l'observation ne doit pas être prolongée longtemps, on peut ouvrir d'un coup de ciseaux la vésicule ombilicale très gênante, de façon à la vider. Les cellules mésenchymateuses, à contours irréguliers ou étoilés, sont réfringentes et facilement reconnaissables. Si l'on choisit une cellule qui se présente isolée, entre les myomères et l'épiderme, on pourra parfois la voir s'avancer jusqu'au contact de la basale épidermique, puis pousser vers l'axe du corps de longs prolongements qui la mettent secondairement en connexion avec les autres cellules du mésenchyme axial. Les prolongements des cellules voisines semblent attirés par un tactisme spécial. Il ne s'agit pas là d'une rencontre fortuite, car les filaments protoplasmiques qui vont s'anastomoser sont déjà dans le prolongement l'un de l'autre avant d'être en contact.

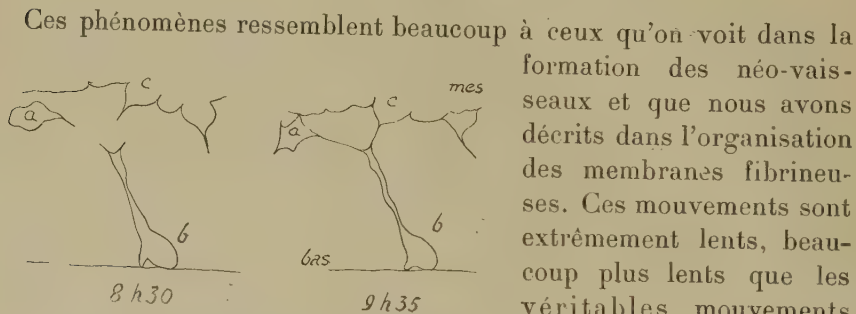


FIG. 378. — Jeune alevin de truite examiné vivant. Une cellule de mésenchyme *b*, est venue se fixer à la face profonde de l'épiderme contre la basale (*bas*) et s'est rattachée secondairement à deux cellules (*a* et *c*) du réseau formé par le mésenchyme de l'expansion caudale (*mes*). D'après LAGUESSE.

Dans l'expansion membraneuse caudale de l'embryon de truite, les cellules mésenchymateuses perdent assez vite leur mobilité. Du moins, cette mobilité n'appartient plus qu'à certaines d'entre elles, qui restent libres, les *cellules migratrices*, tandis que les autres deviennent les *cellules fixes* (2) qui s'anastomosent en un réseau.

Elles n'ont pas absolument perdu leur mobilité ; mais celle-ci est extrêmement réduite.

(1) Stade K de LAGUESSE, qui coïncide avec l'apparition du bourgeon hépatique et l'isolement du cristallin. A ce stade, l'embryon est encore renfermé dans sa coque ; l'éclosion n'a lieu que plus tard (voir LAGUESSE, *J. de l'Anatomie*, 1890).

(2) Ce changement se produit, d'après LAGUESSE, au stade L, au moment de l'apparition du pigment oculaire.

Dans le tissu conjonctif lâche des Vertébrés adultes, la mobilité des cellules conjonctives est si réduite qu'elle est très difficile à mettre en évidence; cependant dans certaines circonstances, et dans certains objets, on peut la démontrer: par exemple, chez les Mammifères, sur les cellules conjonctives de l'épiploon enflammé, et aussi dans le tissu muqueux des Vertébrés inférieurs.

**Formation des cellules lymphoïdes dans le mésenchyme.** — L'apparition des cellules migratrices dans le mésenchyme peut être observée à l'état vivant. Mais pour démontrer la différenciation des cellules lymphoïdes, mobiles, directement aux dépens des cellules mésenchymateuses étoilées, il faut s'adresser à des embryons bien fixés par les mélanges bichromate-sublimé-formol ou par les mélanges au sublimé iodé et examiner des coupes colorées par les bleus basiques et l'éosine. On voit alors certaines cellules mésenchymateuses se contracter, se libérer, perdre leurs prolongements, devenir globuleuses et se transformer en grosses cellules lymphoïdes à noyau arrondi, à protoplasma basophile, semblables à celles que nous avons déjà étudiées dans le mésenchyme de l'aire vasculaire. Chez les embryons plus âgés, ces phénomènes se continuent en différents points, dans le mésenchyme du rein, de la rate, du tube digestif, etc. Des phénomènes semblables peuvent être suivis chez les Batraciens (1), les Sélaciens (2) et chez les Reptiles (3), dans le mésenchyme de la tête, du rein primordial, du mésentère, des arcs branchiaux, des parois du tube digestif, etc.

Le rôle du tissu conjonctif embryonnaire, dans la formation des cellules lymphoïdes se voit aussi avec la plus grande facilité chez les Vertébrés supérieurs, chez les Oiseaux et les Mammifères.

**Mésenchyme des Oiseaux.** — Chez le poulet, pendant les premiers jours de la vie embryonnaire, le mésenchyme est constitué par un tissu homogène formé de petites cellules étoilées et anastomosées. Vers le 3<sup>e</sup> ou le 4<sup>e</sup> jour, on peut commencer à observer dans certaines de ces cellules, particulièrement dans la tête et dans le voisinage des segments primordiaux, des phénomènes de différenciation qui les transforment en *cellules lymphoïdes primitives*, ou *germinales* à noyau arrondi, nucléolé à protoplasma basophile (4). Dans les jours

(1) MIETENS, *Jenaische Zeitschrift*, 1909 et 1910; — MAXIMOW, *Verh. An. Gesellsch.* Bruxelles, 1910.

(2) MAXIMOW, *l. c.*, 1910.

(3) DANTSCHAKOFF, *Archiv f. mikr. An.*, LXXXVII, 1916.

(4) Lymphogonies, lymphoblastes. Ces phénomènes se voient aussi dans le mésenchyme péri-vasculaire du sac vitellin (voir ch. x),



suivants, ces phénomènes sont plus accentués; de plus, dans ces foyers, on peut voir apparaître des cellules à granulations acidophiles tout à fait semblables à certains myélocytes et formées *in situ* par transformation directe des cellules lymphoïdes primitives. Elles se multiplient par caryocinèse et présentent tous les stades de l'évolution qui aboutit au leucocyte granuleux à noyau polymorphe. Ces groupes de cellules lymphoïdes granuleuses sont très répandus dans tout le mésenchyme, vers le milieu de l'incubation. En certains points, ces foyers de *cellules lymphoïdes primitives* donnent aussi par différenciation, quelques hématies (1).

FIG. 379. — Embryon de poulet du 14<sup>e</sup> jour. Mésenchyme. Cellule lymphoïde germinative contenant de fines granulations colorées par l'éosine. 1.500 diam.

A côté des *cellules lymphoïdes primitives* ou *lymphogonies*, le mésenchyme donne aussi d'autres cellules libres, qui prennent naissance par le même mécanisme, mais dont les caractères sont différents : elles gardent une certaine ressemblance avec les cellules du réseau dont elles se sont isolées; leur contour est dentelé, leur protoplasma vacuolé et non basophile, leur noyau plus colorable (2). Il faut voir dans ces éléments, non des cellules migratrices qui se sont immobilisées, mais des cellules mésenchymateuses libres, de jeunes cellules conjonctives qui se sont séparées momentanément du réseau et qui ont acquis la propriété de phagocyter des corps étrangers et même de se déplacer lentement. Elles représentent un état fonctionnel tout autant qu'un stade de différenciation et sont probablement capables de donner, suivant les conditions où elles se trouvent, des cellules lymphoïdes, des cellules conjonctives ou des cellules adipeuses.

Vers le 12<sup>e</sup> jour, des petits lymphocytes commencent à apparaître; ils se forment directement aux dépens des cellules lymphoïdes primitives. Ils augmentent de nombre à la fin de l'incubation. Ils semblent capables d'une évolution ultérieure et peuvent former directement des leuco-

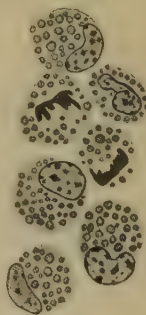


FIG. 380. — Embryon de poulet du 21<sup>e</sup> jour. Mésenchyme. Groupe de leucocytes à granulations éosinophiles. Mitose et formes de passage. 1.500 diam.

(1) Dantschakoff admet aussi, à ces stades, la formation de cellules lymphoïdes primitives, directement aux dépens des cellules endothéliales des gros vaisseaux (*Archiv f. mikr. An.*, LXXIII, 1909).

(2) Ces éléments ont été décrits sous des noms divers : cellules migratrices au repos, cellules migratrices histiogènes, etc.

cytes à granulations basophiles, des leucocytes à granulations acidophiles et des cellules plasmatiques. A ce moment existent déjà des fibrilles conjonctives, et les premières cellules adipeuses sont visibles. Celles-ci apparaissent d'abord sous forme de petits groupes de cellules arrondies, d'aspect lymphoïde, qu'on rencontre le long du cou, sous la peau, vers le 12-15<sup>e</sup> jour de l'incubation. Ces ébauches adipeuses sont reconnaissables avant l'apparition de gouttelettes graisseuses à l'intérieur des cellules. Dans ces petits foyers, bientôt pénétrés par des capillaires, ou dans leur voisinage, il est fréquent de trouver des cellules lymphoïdes à protoplasma basophile et des cellules lymphoïdes à noyau arrondi portant des granulations acidophiles.

Dans la dernière période de l'incubation, les foyers de tissu lymphoïde sont encore disséminés dans le mésenchyme; mais ils ont une tendance à se cantonner en certains points, au niveau du thymus, de la rate, dans la moelle des os, dans la paroi du tube digestif, dans le tissu conjonctif viscéral, dans le pancréas, etc. Ils sont nombreux dans le tissu conjonctif de la bourse de Fabricius (voir chapitre xv). Les cellules lymphoïdes qui les composent ont les caractères de cellules lymphoïdes primitives. D'autres portent des granulations acidophiles arrondies; elles sont semblables aux myélocytes granuleux. Elles se multiplient par mitose et se transforment directement *in situ* en leucocytes granuleux à noyau polymorphe dont les granulations prennent l'aspect cristalloïde. Ces phénomènes atteignent leur apogée au 18<sup>e</sup> jour. Du 18<sup>e</sup> au 21<sup>e</sup> jour, chez l'embryon du poulet, le tissu conjonctif de la bourse de Fabricius contient des groupes énormes de cellules éosinophiles, formées sur place. On peut y observer aussi de jeunes globules rouges sphériques (érythroblastes). Cette contribution du mésenchyme à la formation des hématies est en somme exceptionnelle et accessoire; mais le fait est intéressant parce qu'il montre bien que la fonction hémopoïétique complète est une fonction générale du tissu conjonctif embryonnaire (1).

La formation de leucocytes granuleux dans le mésenchyme viscéral peut s'observer encore au moment de l'éclosion; mais à partir de ce moment, ces phénomènes s'atténuent rapidement. La rate est

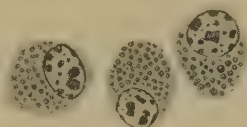


Fig. 381. — Embryon de poulet du 18<sup>e</sup> jour. Mésenchyme. Formation de grains éosinophiles dans de petites cellules lymphoïdes. 1.500 diam.

(1) JOLLY, S. de Biologie, 1<sup>er</sup> avril 1911 et Archives d'An. micr., 1915,

déjà formée, et depuis le 12<sup>e</sup> jour fabrique des globules rouges et des leucocytes; la moelle osseuse existe, mais son rôle formateur du sang n'est qu'ébauché. Jusqu'au 18<sup>e</sup> jour environ, le sac vitellin reste encore, du reste, le foyer principal de l'hémopoïèse.

La plupart des cellules lymphoïdes qui dans le mésenchyme de l'embryon du poulet, fabriquent des granulations acidophiles, sont des cellules rappelant l'aspect des myélocytes. On en trouve toujours un certain nombre, cependant, qui, par leur taille plus petite, l'aspect de leur noyau, plus riche en basi-chromatine, rappellent les véritables lymphocytes. Dans ces cellules aussi, on peut voir, progressivement, dans un cytoplasme basophile, des grains acidophiles apparaître et s'accumuler (1).

**Mésenchyme des Mammifères.** — Les phénomènes que nous venons de décrire dans le mésenchyme du poulet se voient aussi chez les embryons des Mammifères. Le lapin, le cobaye, le rat, sont des objets favorables. Chez le lapin, le mésenchyme est déjà bien formé au 9<sup>e</sup> jour; sur des coupes transversales passant par les protovertèbres, on voit les cellules mésenchymateuses se détacher de la face ventrale des segments primordiaux ainsi que des parois du cœlome. Dans la tête, comme nous l'avons vu plus haut, la formation du mésenchyme est en avance sur le reste du tronc. Vers le 11<sup>e</sup> ou 12<sup>e</sup> jour, on voit se former, aux dépens des cellules mésenchymateuses étoilées, des *cellules lymphoïdes primitives*, semblables à celles que nous avons étudiées chez le poulet et qui se différencient de la même manière. A côté d'elles, on voit aussi s'isoler des cellules conjonctives libres à protoplasma vacuolé capables de former des phagocytes, des cellules adipeuses, des cellules conjonctives et des cellules lymphoïdes. On peut aussi observer à ce stade, en plein mésenchyme, la différenciation d'hématies semblables aux hématies primordiales (2). Ces phénomènes, qui rappellent ceux de l'aire vasculaire, sont, dans l'embryon, exceptionnels et n'ont qu'une part minime à l'hémopoïèse. Il en est de même de la formation de cellules lymphoïdes aux dépens de l'endothélium des gros vaisseaux; ce phénomène, très évident dans l'aire vasculaire au 9<sup>e</sup> jour, est rare ou douteux dans le corps de l'embryon.

A des stades plus avancés, on rencontre, en différents points du mésenchyme, de véritables foyers hémopoïétiques. On les voit d'abord,

(1) JOLLY, *Archives d'an. micr.*, 1915.

(2) MAXIMOW, *l. c.*



dans le mésenchyme de la tête, chez des embryons de lapin du 13<sup>e</sup> jour. Certains de ces foyers montrent des globules rouges nucléés ; ils présentent les différents stades d'évolution que nous avons étudiés dans l'aire vasculaire et le foie pour les hématies de la deuxième génération (1). Les cellules lymphoïdes primitives forment aussi des leucocytes à granulations acidophiles ressemblant aux myélocytes. Ces cellules présentent des mitoses ; certaines d'entre elles se transforment sur place en leucocytes granuleux à noyau polymorphe. Mais là encore, il ne s'agit que d'un effort localisé, d'un essai sans résultat fonctionnel notable, car, à ces jeunes stades, le sang de la circulation générale ne contient pas encore de leucocytes polynucléaires. Ces foyers lymphoïdes mésenchymateux se voient chez des embryons de lapin du 13<sup>e</sup>-15<sup>e</sup> jour, chez des embryons de cobaye du 15<sup>e</sup>-20<sup>e</sup> jour. Ils s'atténuent avec l'apparition des organes hémapoïétiques.

C'est dans la deuxième partie de la vie embryonnaire que le tissu conjonctif s'organise par la formation de fibrilles et de cellules adipeuses. Celles-ci apparaissent d'abord, comme chez le poulet, sous forme de groupes de cellules arrondies, d'aspect lymphoïde. Dans les foyers lymphoïdes, on voit se différencier des lymphocytes véritables (2).

Des foyers lymphoïdes, capables de former des cellules lymphoïdes primitives, des leucocytes granuleux et même des hématies ont été rencontrés aussi dans le tissu conjonctif embryonnaire de divers mammifères et chez des fœtus humains (3). La formation des leu-

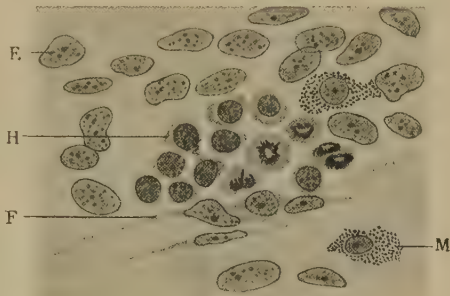


FIG. 382. — Rat âgé de 10 jours. Epiploon. Foyer de formation de globules rouges nucléés.

E, noyaux des cellules endothéliales ; — H, hématies nucléées, dont plusieurs sont en mitose ; — F, fibroblastes ; — M, mastzelle. 830 diam.

(1) Les hématies formées par ces ébauches intra-embryonnaires n'arrivent que peu nombreuses dans la circulation. Maximoff pense qu'ils dégénèrent sur place. Voir SAKER, *An. Hefte*, VI, 1896. A ces jeunes stades, dans les petits vaisseaux du mésenchyme, on peut voir aussi des mégacaryocytes et des cellules géantes à noyau multiple comme dans les capillaires du foie et de l'aire vasculaire.

(2) Chez le rat et la souris, on peut suivre facilement la différenciation des cellules d'Ehrlich (mastzelles) aux dépens de cellules indifférentes. Chez le lapin, ces cellules sont exceptionnelles. Les cellules plasmatiques, toujours rares, n'apparaissent guère qu'après la naissance et se forment aux dépens des lymphocytes.

(3) DOMINICI, *S. de Biologie*, 29 juillet 1899, et *Histologie pathologique* de CORNIL et RANVIER, 3<sup>e</sup> éd. II, 1902 ; — BROWNING, *J. of Path. and Bact.*, X, 1905.

cocytes granuleux se fait en général comme dans la moelle osseuse (voir ch. XII) : des granulations apparaissent dans le protoplasma d'une grosse cellule lymphoïde germinale indifférente; elle est transformée ainsi en un élément absolument semblable aux myélocytes granuleux; ceux-ci subissent ensuite la même évolution que dans la moelle et sont transformés en leucocytes. Dans bien des cas cependant, les étapes intermédiaires peuvent être sautées et l'on voit des lymphocytes former directement des leucocytes granuleux (1). Cette transformation directe d'un lymphocyte en leucocyte granuleux peut aussi se voir dans le tissu conjonctif de certains mammifères adultes, particulièrement chez le cobaye et chez le rat (2).

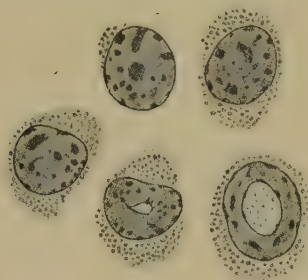


FIG. 383. — Rat. Epiploon. Différents stades de la formation de leucocytes à granulations éosinophiles aux dépens des lymphocytes. 1.500 diam.

Pendant toute la vie larvaire, chez les Mammifères comme chez les Oiseaux, le tissu conjonctif embryonnaire garde la capacité de former des cellules lymphoïdes directement aux dépens des cellules mésenchymateuses. Mais à la fin de la vie intra-utérine, dans la période fœtale, le phénomène se localise dans les foyers hématopoïétiques définitifs (rate, ganglions, moelle osseuse, intestin, etc.). Chez les jeunes animaux, après la naissance, ce pouvoir de différenciation peut persister en certains points, comme l'a montré d'abord *Dominici* (3) dans l'épiploon de jeunes chiens et de jeunes chats, où l'on peut observer des foyers de cellules lymphoïdes, de leucocytes granuleux et même de globules rouges nucléés.

Chez l'adulte, dans les conditions normales, le rôle hématopoïétique du tissu conjonctif est excessivement limité. Toutefois, il peut réapparaître, à l'occasion de diverses irritations, comme on le voit dans certains cas pathologiques, dans la leucémie, les infections expérimentales. Ces faits, bien mis en lumière pour la première fois par *Dominici* (4), ont été vérifiés depuis par de nombreux auteurs. Nous aurons l'occasion d'y revenir en étudiant la moelle osseuse (ch. XII). Ces réactions hématopoïétiques du tissu conjonctif, très importantes au point de vue théorique, constituent, du reste, le plus souvent, un

(1) DOMINICI, *Folia hæmatologica*, 1909; — JOLLY, *Arch. d'An. micr.*, 1915.

(2) DOMINICI, *Archiv. d'An. micr.*, 1921.

(3) DOMINICI, *S. de Biologie*, 1899.

(4) DOMINICI, *C. R. Ass. des Anatomistes*, Lyon, 1901, et *Archives de méd. exp.*, XIII, 1901.

effort abortif. Elles n'ont qu'une part très accessoire dans l'hémo-poïèse. Les véritables foyers de la formation du sang, dans l'organisme adulte, chez les Mammifères et chez l'homme, sont les tissus hémopoïétiques.

Le tissu conjonctif embryonnaire, avant l'apparition des fibrilles conjonctives, est formé de cellules irrégulières, plus ou moins anastomosées. En certains points, ces cellules peuvent se rapprocher et se fusionner (1). On peut observer le fait à un stade plus tardif, et, par exemple, au niveau des taches laiteuses de l'épiploon des jeunes mammifères. Ces taches laiteuses sont des ébauches adipeuses et des foyers lymphoïdes. Elles forment des lymphocytes, des cellules adipeuses, des plasmocytes et des mastzelles; elles forment aussi des cellules conjonctives et des cellule endothéliales (2). La transformation des cellules indifférentes en cellules conjonctives peut s'y voir au cours de l'inflammation (ch. VI). Par contre, il n'est pas encore absolument démontré que des lymphocytes migrants, venus du sang, puissent se greffer secondairement dans le tissu conjonctif et s'y transformer en cellules conjonctives.

Les foyers lymphoïdes et les taches laiteuses, chez les fœtus de mammifères, montrent de nombreuses mitoses qui contribuent à la formation de cellules lymphoïdes, de cellules conjonctives, de mastzelles et de cellules adipeuses. Ils ne montrent pas de centres germinatifs nodulaires comme ceux qu'on observe plus tard dans la rate et les ganglions; les mitoses sont nombreuses, mais irrégulièrement disséminées. Du reste, chez la plupart des espèces, la formation des centres germinatifs dans la rate, les ganglions, le tissu lymphoïde du tube digestif, est un phénomène tardif qui ne se produit qu'après la naissance. Chez l'adulte, au cours de certaines réactions inflammatoires, *Dominici* et *Rubens-Duval* ont montré qu'il pouvait apparaître de véritables centres germinatifs dans le tissu conjonctif (3).

Le tissu conjonctif embryonnaire est capable aussi d'élaborer, par différenciation, des cellules libres, ressemblant à des cellules lymphoïdes pourvues d'un large protoplasma et qui n'ont plus aucun rapport, semble-t-il, avec l'hématopoïèse. Ces groupes cellulaires spéciaux forment les glandes interstitielles des organes sexuels, dont le

(1) Ces formations plasmodiales ont été considérées comme très fréquentes par *Dominici*. Elles représentaient pour lui une sorte de conjugaison préparant une dissémination secondaire plus active. Le fait est en réalité beaucoup moins général qu'il ne le pensait.

(2) *DOMINICI, Archives d'An. micr., 1921.*

(3) *DOMINICI et RUBENS-DUVAL, S. de Biologie, 18 décembre 1909.*



rôle de sécrétion interne est démontré et auxquelles on peut ajouter les glandes transitoires déciduales et myométriales.

**Cellules vaso-formatives.** — Dans les membranes péritonéales des jeunes mammifères, *Ranvier* (1) a décrit de grandes cellules fusiformes ou ramifiées, canaliculées et contenant souvent des globules rouges qu'il croyait formés dans l'intérieur de la cellule. On sait, aujourd'hui, que ces grandes cellules vaso-formatives contenant des hématies ne sont que des segments vasculaires isolés par suite de coupures et de phénomènes régressifs (2). On peut y voir des globules rouges nucléés. La formation intracellulaire d'hématies n'existe pas (3). Quant au rôle des cellules mésenchymateuses dans la formation et l'extension des réseaux vasculaires, nous avons déjà eu l'occasion d'en parler (ch. vi et ch. x).

**Formation des fibrilles conjonctives.** — Pendant que le mésenchyme forme des cellules lymphoïdes diverses, il élabore aussi des fibrilles qui vont constituer la trame solide du tissu conjonctif et des tissus hémopoïétiques. Le mode de formation de ces fibrilles est encore discuté. Les opinions exprimées à ce sujet peuvent se ramener à trois (4) : Pour les uns, le faisceau conjonctif se développe en dehors des cellules, aux dépens des substances intermédiaires, extracellulaires (5). Pour d'autres, la fibrille est le résultat de la différenciation d'un exoplasma cellulaire. La cellule fabrique, dans ses portions périphériques, une substance qui tend à se fibriller. C'est une sorte de formation cuticulaire (6).

Pour d'autres auteurs enfin, la fibrille est formée directement par un prolongement cellulaire. Cette opinion, soutenue autrefois par *Schwann*, a reçu l'appui des recherches modernes faites sur l'histogénèse du tissu muqueux. Celui-ci est formé par un tissu conjonctif peu différencié, constitué par des cellules à longs prolongements, contenues dans une substance fluide homogène où les fibrilles sont absentes ou très rares. En étudiant le tissu muqueux des Batraciens (7).

(1) *RANVIER, Traité technique d'histologie.*

(2) *JOLLY, S. de Biologie*, 28 juillet 1906, et *Archives d'An. micr.*, 1907 ; — *RENAUT, C. R. de l'Ass. des Anatomistes*, Lyon, 1901 ; — *H. FUCHS, An. Hefte*, 1903.

(3) Dans les organes hématoïétiques, on trouve très fréquemment des globules rouges phagocytés. Ce fait a été pris souvent par les anciens auteurs pour une formation intracellulaire d'hématies.

(4) *JOLLY, Presse médicale*, 7 janvier 1911.

(5) *NAGEOTTE (S. de Biologie*, 21 octobre, 2 décembre et 16 décembre 1916), à la suite de ses recherches sur la greffe et la cicatrisation, considère les fibrilles comme formées par la transformation directe des filaments de fibrine, sous l'influence de ferments d'origine cellulaire.

(6) *HANSEN, An. Anzeiger*, XVI, 1899 ; — *REITTERER, C. R. de l'Ass. des Anatomistes*, Montpellier, 1902 ; — *LAGUESSE, Arch. d'An. micr.*, VI, 1903, *C. R. Ass. des Anatomistes*, VI<sup>e</sup> session. Toulouse, 1904 ; *Archives de Biologie*, XXVI, 1921 et Réunion biologique de Lille, 12 décembre 1921 ; — *RENAUT, C. R. de l'Ass. des Anatomistes*, Liège, 1903, et *Arch. d'An. micr.*, 1907.

(7) En particulier, celui qui se trouve à la face postérieure du tendon de l'extenseur crural de la grenouille.

*Zachariadès* est arrivé à saisir sur le fait la formation de la fibrille aux dépens du prolongement cellulaire (1). Les cellules, dans ce tissu, montrent des prolongements d'une très grande longueur qui se divisent, se groupent, prennent une direction rectiligne, acquièrent directement les caractères de réfringence et de colorabilité des fibrilles conjonctives et forment des faisceaux (2). La fibrille conjonctive, d'après le résultat de ces recherches, est donc un prolongement cellulaire différencié. Lorsqu'elle est complètement développée, elle est constituée par un filament axile qui représente la partie essentielle du prolongement cellulaire (3) et par un manchon de substance collagène, c'est-à-dire, d'une substance capable de donner de la gélatine par coction. Le tout est entouré, c'est-à-dire d'une mince membrane. C'est le filament axile qui est la partie essentielle de la fibrille; il ne fait jamais défaut tandis que le collagène est une formation secondaire et tardive. Les jeunes fibrilles, en effet, sont réduites au filament axile. C'est ce qu'on peut constater, de la manière la plus facile, avec les tendons de jeunes animaux dont les fibrilles ne gonflent pas dans les acides, ne donnent pas de gélatine par coction, ne contiennent pas de collagène et sont réduites au filament (4). Ce sont ces fibrilles jeunes, sans collagène, qui constituent, par exemple, les fibres en treillis du lobule hépatique et de la rate (5). Ce sont des fibrilles conjonctives qui restent, pour ainsi dire, toujours, à l'état embryonnaire. Nous les retrouverons à propos du tissu réticulé de la rate et des ganglions.

La théorie de la transformation directe du prolongement cellulaire est la seule qui puisse rendre compte de la présence du filament axile dans la fibrille; les recherches faites, récemment, sur le développement du tissu conjonctif embryonnaire sont en sa faveur (6). Les méthodes de coloration énergiques (hématoxyline après l'emploi des mordants) permettent de montrer l'apparition des fibrilles dans l'intérieur du protoplasma cellulaire.

## SANG DU FŒTUS ET DE L'EMBRYON

L'étude de la formation des cellules sanguines dans le mésenchyme nous amène tout naturellement à décrire le tissu lymphoïde disséminé, chez l'adulte, dans le tissu conjonctif des divers organes et

(1) ZACHARIADÈS, *S. de Biologie*, 19 février 1898 et 28 décembre 1901; *C. R. Ac. des sc.* 7 février 1898 et 20 avril 1903. *C. R. de l'Ass. des An.*, Liège, 1903.

(2) Le prolongement cellulaire s'est directement transformé en fibrilles. La cellule a fabriqué, à « filé » une fibrille, d'où le nom de cellule « inoplastique » donné par *Zachariadès* à ces éléments.

(3) Pour le mettre en évidence, on fixe par l'alcool un fragment de tendon. On l'immerge ensuite dans une solution d'acide acétique à 1 p. 100 qui produit un gonflement des fibrilles et on colore par une solution de bleu de méthyle (en particulier bleu pour micrographie de Saint-Denis). Le filament axile apparaît coloré en bleu foncé au milieu de chaque fibrille, gonflée et colorée en bleu pâle.

(4) ZACHARIADÈS, *S. de Biologie*, 20 février 1904. On voit que c'est bien à tort que le mode collagène est employé par de nombreux auteurs comme synonyme de conjonctif.

(5) LAGUESSE, *Réunion biologique de Lille*, 13 mars 1920.

(6) DANTSCHAKOFF, *Archiv f. mikr. Anatomie*, LXXIII, 1909; — DUBREUIL, *S. de Biologie*, 20 juillet 1918; — DOMINICI, *Arch. d'An. micr.*, 1921; — MEVES, *Archiv f. mikr. An.*, LXXV, 1910. Pour FLEMING (*Archiv f. An.*, 1897) et pour MEVES, la substance fibrillaire se forme dans le protoplasma même; elle est constituée pour MEVES par un appareil mitochondrial qui s'est extériorisé.

qu'on peut appeler *tissu lymphoïde diffus*. Mais il faut, auparavant, jeter un coup d'œil d'ensemble sur la constitution histologique du sang de l'embryon et du fœtus.

Chez les Vertébrés inférieurs, chez les Poissons et les Batraciens, le sang n'acquiert qu'assez lentement sa composition définitive. Chez les Poissons, après l'éclosion, chez les Batraciens, pendant la vie larvaire, on peut trouver, dans le sang du cœur, des cellules rondes peu riches en hémoglobine (1) qui se multiplient par mitose et se transforment en hématies elliptiques, définitives. Il en est de même chez les Reptiles après l'éclosion. Les leucocytes subissent aussi une évolution; les leucocytes véritables, distincts des cellules sanguines primitives, n'apparaissent qu'assez tardivement, et à un moment où l'évolution des globules rouges est, depuis longtemps, commencée; les lymphocytes se montrent d'abord, les polynucléaires ensuite. Chez les larves de Batraciens, on peut voir, dans le sang même, des stades de transformation de ces cellules (2).

Chez les Vertébrés à température constante, l'évolution du sang, pendant la vie embryonnaire, varie naturellement suivant les espèces; mais elle peut être mieux précisée. Chez le poulet, les hématies elliptiques, définitives, commencent à apparaître vers le 4<sup>e</sup> ou 5<sup>e</sup> jour dans le sang de la circulation générale. Elles dominent nettement au 6<sup>e</sup> jour; mais on voit encore à côté d'elles des hématies primordiales rondes et des cellules sanguines primitives, reconnaissables à leur protoplasma basophile. Celles-ci sont distinctes des lymphocytes vrais ou petits lymphocytes qui ne se montrent guère, dans le sang de la circulation générale, que vers le 12<sup>e</sup> jour. A ce stade, lymphocytes et polynucléaires sont encore extrêmement rares; ils ne commencent à devenir nombreux qu'à la fin de l'incubation.

Chez les Mammifères, le sang subit aussi une évolution pendant toute la vie intra-utérine. Chez le cobaye, au 14<sup>e</sup> jour, les ébauches sanguines ne contiennent encore que des cellules sanguines primitives. Au 15<sup>e</sup> jour, le sang commence à circuler, l'hémoglobine apparaît, de nombreuses hématies primordiales sont déjà formées. Au 16<sup>e</sup>-17<sup>e</sup> jour, le nombre de ces hématies est considérable, elles se multiplient activement par mitose. Vers le 20<sup>e</sup> jour, on voit les hématies primordiales subir la pycnose de leur noyau et on trouve déjà, dans le sang du cœur, à côté d'elles, les différents stades d'évolution des hématies secondaires et les hématies définitives sans noyau. Quelques

(1) Hématies primordiales, érythroblastes.

(2) FREIDSOHN, *Archiv f. mikr. An.*, LXXV, 1910.



lymphocytes vrais apparaissent alors à côté des cellules sanguines primitives. On voit aussi à ce stade, dans le sang du cœur, de grosses cellules bourrées de débris de globules rouges phagocytés ; elles sont probablement d'origine endothéliale et viennent, en partie, du foie. Le sang de la circulation générale ne contient encore, à ce moment, aucun leucocyte polynucléaire. Dans les jours suivants, les hématies primordiales ont définitivement disparu. Les hématies nucléées de la 2<sup>e</sup> génération, avec leurs stades d'évolution, sont encore nombreux et présentent encore des mitoses. Les leucocytes polynucléaires n'apparaissent, dans le sang du cœur, qu'à un stade assez avancé, chez des embryons de 75 millimètres ; d'abord extrêmement rares, ils augmentent de nombre au fur et à mesure qu'on s'approche du terme de la parturition. Chez des fœtus de 75 à 105 millimètres (1), les globules rouges nucléés sont devenus très rares ; le sang est formé presque entièrement par des hématies sans noyau. Les leucocytes sont encore rares ; ils sont formés surtout de lymphocytes, dix fois plus nombreux, à ce moment, que les polynucléaires ; on peut trouver, exceptionnellement, quelques éosinophiles, mais seulement chez les fœtus les plus âgés (2).

Chez le rat blanc (3), la souris (4), le porc (5), le lapin (6), on peut observer des faits analogues. Les deux générations d'hématies se succèdent, dans le sang de la circulation générale, à des stades déterminés et des leucocytes semblables à ceux du sang de l'adulte apparaissent tardivement ; les lymphocytes apparaissent avant les leucocytes polynucléaires ; ces derniers ne se voient que dans des stades avancés.

Chez l'homme, les examens de sang d'embryons, faits dans de

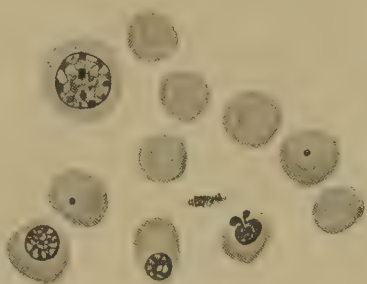


FIG. 384. — Sang d'un fœtus humain de 5 mois. Globules rouges nucléés et restes nucléaires chromatiques. En haut, un mégakaryoblaste. 800 diam.

(1) Cette dernière dimension correspond à peu près à des fœtus à terme.

(2) JOLLY et ACUNA, Congrès de Buenos-Aires, 1904, et *Archives d'An. microscopique*, VII, 1905.

(3) JOLLY et ACUNA, *l. c.*

(4) ENGEL, *Archiv f. mikr. Anatomie*, XLII, 1893.

(5) ENGEL, *Archiv f. mikr. Anatomie*, LIV, 1899.

(6) POUCHET, *S. de Biologie*, 20 juillet 1878 ; — TSCHISTOWITSCH et PIWOWAROW, *Archiv f. mikr. Anatomie*, LVII, 1901 ; — MAXIMOW, *Archiv f. mikr. Anatomie*, LXXIII, 1909 ; — TSCHISTOWITSCH et YOUREWITSCH, *Annales Pasteur*, XV, 1901.

bonnes conditions, sont assez rares (1). Jusqu'à la fin du 1<sup>er</sup> mois, le sang ne contient guère que des hématies primordiales. Les hématies secondaires et les hématies définitives commencent à apparaître dans le sang vers la 5<sup>e</sup> semaine. Elles s'y trouvent à côté de cellules sanguines primitives ; il n'y a pas encore de leucocytes véritables. La disparition des hématies primordiales semble se faire à la fin du 2<sup>e</sup> mois. Au 3<sup>e</sup> mois, les hématies nucléées de la 2<sup>e</sup> génération et surtout les hématies définitives sans noyau, dominent ; les lymphocytes apparaissent en petit nombre, puis les polynucléaires. Au 4<sup>e</sup> mois, les polynucléaires augmentent de nombre. Au 5<sup>e</sup> mois, leur nombre se rapproche de celui des lymphocytes ; les hématies de la première génération ont complètement disparu depuis longtemps ; les globules rouges nucléés de la 2<sup>e</sup> génération sont encore nombreux ; mais les hématies sans noyau dominant. On observe quelques mononucléaires granuleux (myélocytes) (2). A la partie du 5<sup>e</sup> mois, la proportion des leucocytes augmente graduellement pendant que celle des globules nucléés diminue ; mais ceux-ci persistent jusqu'à la naissance.

**Nombre des leucocytes et des hématies dans le sang de l'embryon et du fœtus.** — L'examen morphologique du sang de l'embryon des mammifères montre l'extrême rareté des leucocytes dans le sang de la circulation générale. Les numérations directes confirment le fait ; même dans des phases avancées de la vie fœtale, chez des fœtus de lapin, de cobaye, de rat, proches du terme de la parturition, le nombre des leucocytes par millimètre cube dans le sang du cœur et des extrémités ne dépasse pas 1.000 le plus souvent. Ce chiffre s'élève peu lorsqu'on produit expérimentalement une leucocytose dans le sang de la mère. Chez les espèces dont la parturition est longue, le chiffre normal des leucocytes peut être atteint bien avant la naissance. Il en est ainsi chez l'homme où à partir du 4<sup>e</sup> mois, on trouve déjà de nombreux leucocytes dans le sang.

Pendant la première période du développement, le nombre des hématies par millimètre cube de sang est très petit et il augmente

(1) JOLLY et ACUNA, *l. c.* ; — ACUNA, *Prensa medica argentina*, 1915 ; — ENGEL, *Archiv f. mikr. Anatomie*, LIII, 1898 ; — MURATET, Thèse, Bérdeaux, 1902.

(2) Chez deux fœtus de 4 mois et demi environ, je trouve dans le sang périphérique : chez l'un, 65 p. 100 lymphocytes, 33 polynucléaires, 2 myélocytes, 25 globules nucléés pour 100 leucocytes ; et chez l'autre, 42 p. 100 lymphocytes, 68 polynucléaires, 1 éosinophile, 5 myélocytes et 55 globules nucléés pour 100 leucocytes. Il faut naturellement, pour les embryons et fœtus humains, tenir compte des influences pathologiques qui ont pu intervenir pour modifier l'état du sang. Certains auteurs ont donné des chiffres de myélocytes très considérables. Chez les mammifères de laboratoire, chez lesquels le sang embryonnaire peut être observé dans des conditions beaucoup plus favorables que chez l'homme, le nombre des myélocytes du sang du fœtus n'est jamais très élevé.

ensuite progressivement. Le fait est général chez les Vertébrés ; mais c'est surtout chez les Mammifères qu'il a été étudié (1). Je trouve, par exemple, chez le rat :

Embryons de 16 millimètres . . .	530.000	hématies par mm. c.	
Embryons de 18 — . . .	952.000	—	—
Fœtus de 32 à 36 — . . .	1.701.000	—	—

tandis que le sang des femelles contenait 7 millions d'hématies. Le même fait a été observé chez le lapin, la brebis, le cobaye, etc. Chez beaucoup d'espèces, le nombre des globules rouges, chez le fœtus à terme, n'atteint pas encore le chiffre de la mère et il peut en être fort éloigné. Le fait est particulièrement frappant chez les espèces dont la parturition est courte et dont les globules rouges sont, chez l'adulte, très petits et très nombreux. Il en est ainsi chez le rat.

Chez l'homme, le nombre des globules rouges augmente progressivement pendant la vie embryonnaire. Au 4<sup>e</sup> mois, il est voisin d'un million, au 5<sup>e</sup> mois, voisin de 2 millions ; les chiffres de l'adulte sont atteints vers le 6<sup>e</sup> mois de la vie intra-utérine. Dans la dernière partie de la vie fœtale, on a trouvé parfois des chiffres dépassant ceux de la mère.

**Quantité d'hémoglobine dans le sang de l'embryon.** — Chez la plupart des espèces, la quantité d'hémoglobine contenue dans l'unité du volume de sang est toujours moindre chez l'embryon que chez la mère et elle augmente, graduellement, comme le nombre des hématies, au fur et à mesure que se développe le jeune organisme. Chez les espèces dont la parturition est courte, la quantité d'hémoglobine normale n'est pas toujours atteinte à la naissance. Chez l'homme, l'hémoglobine augmente graduellement pendant le développement ; mais les chiffres de l'adulte sont atteints pendant les trois derniers mois de la grossesse. Chez le fœtus à terme on peut trouver des chiffres supérieurs à ceux de la mère.

**Diamètre des hématies. Masse totale du sang chez l'embryon.** — A une période du développement où le sang, chez les Mammifères, ne contient à peu près que des globules rouges nucléés, on peut constater une différence de diamètre très considérable entre les hématies primordiales et les hématies secondaires. On peut constater un fait analogue sur les hématies définitives sans noyau

(1) JOLLY, S. de Biologie, 24 mars 1906 ; — COHNSTEIN et ZUNTZ, *Archiv f. die ges. Physiologie*, XXXIV, 1884.



dont le diamètre diminue graduellement pendant le développement intra-utérin. Le fait est général, mais il est particulièrement frappant chez les espèces à parturition courte (rat, souris, lapin) dont le diamètre globulaire diminue encore après la naissance (voir ch. III). Chez l'homme, au 5<sup>e</sup> mois, le diamètre moyen des hématies du fœtus est voisin de 9  $\mu$  et au 6<sup>e</sup> mois, voisin de 8  $\mu$  (1).

L'explication de ce fait ne peut se trouver que dans une diminution graduelle du volume des globules rouges nucléés qui ont donné naissance à ces hématies. La diminution du volume cellulaire au cours du développement est du reste un fait général, et les cellules douées d'un grand pouvoir de multiplication sont le plus souvent des cellules volumineuses à gros noyau.

Relativement au poids du corps, la masse totale du sang est sensiblement plus faible dans le corps de l'embryon que dans celui de l'adulte ; mais une partie du sang dont profite le fœtus se trouve dans le placenta. Dans les premiers temps du fonctionnement du placenta, cette quantité du sang est même considérable par rapport au poids de l'embryon. Le placenta contient d'abord plus de sang que le fœtus, tandis que dans les stades ultérieurs, le fœtus contient plus de sang que le placenta. C'est ce qu'on observe chez le lapin (2).

**Globulins. Coagulation.** -- Dans les premiers stades du développement, à un moment où le sang de l'embryon des Mammifères ne contient encore que des globules rouges nucléés, on ne voit pas de globulins dans le sang. Cependant, ils ne tardent pas à apparaître, mais ce stade n'est pas exactement connu. Il semble coïncider à peu près avec l'apparition des hématies définitives sans qu'on puisse trouver là un fait en faveur de leur origine nucléaire. Aynaud (3) les observe déjà nombreux chez des embryons de souris de 15 millimètres, chez des fœtus de mouton de 20 centimètres, chez des fœtus de vache de 22 centimètres. Ils existent nombreux dans le sang de la circulation générale, à un moment où les leucocytes sont encore extrêmement rares.

(1) MALASSEZ (*S. de Biologie*, 5 janvier 1889) trouve 9,2 chez un fœtus humain vivant de 4 mois et demi. Je trouve 8,5 et 8 chez des fœtus vivants de 4 mois et demi et de 5 mois.

(2) COHNSTEIN et ZUNTZ, *l. c.* — Une partie du sang évalué dans les analyses comme appartenant au placenta est du sang maternel ; de plus, le tissu placentaire a besoin lui-même, pour son fonctionnement, d'une partie du sang qu'il contient. Il n'en reste pas moins que le fœtus bénéficie de la plus grande partie de cette réserve. Chez le fœtus de lapin à terme, le sang fourni par le placenta n'est que le 1/8<sup>e</sup> environ de celui qui est contenu dans le corps du fœtus.

(3) AYNAUD, Thèse Paris, 1909.

Le sang des fœtus contient en général, chez les Mammifères, moins de fibrine que le sang de la mère, mais son aptitude à coaguler n'est pas moindre; il coagule vite et la rétraction est lente (1).

**Modifications du sang du fœtus au moment de la naissance.**  
**Sang du nouveau-né.** — Au moment de la naissance, chez les Mammifères, le sang du fœtus subit des modifications dans sa composition morphologique. Certaines de ces modifications paraissent se produire brusquement, comme une conséquence des changements intenses et rapides que subit la circulation dans le jeune organisme. A ce moment, les mouvements respiratoires s'établissent; le sang afflue dans les poumons et dans la peau; puis la veine ombilicale cesse d'apporter au foie le sang placentaire. L'augmentation du nombre des hématies et des leucocytes qu'on observe alors paraît dû, en partie, au retentissement de ces phénomènes circulatoires sur le sang. Le fait peut être mis en évidence en examinant, à différents intervalles, des fœtus à terme que l'on vient d'extraire de la femelle par laparotomie (2). L'expérience est facile à réaliser chez le lapin et chez le rat. On observe alors, chez des fœtus qui ont respiré quelque temps, une augmentation assez brusque du nombre des hématies et des leucocytes. Par l'établissement de la circulation pulmonaire, il se fait un appel de ces éléments des territoires où ils étaient accumulés, ou même des tissus hémopoïétiques.

L'augmentation du nombre des globules qui se produit au moment de la naissance ne dépend pas seulement des changements apportés à la circulation. Elle est due aussi pour une part à la transfusion du sang placentaire et à la concentration globulaire. Les phénomènes ont été observés chez l'homme. Si, après l'expulsion, avant la ligature du cordon, le nouveau-né est placé sur une balance, on observe qu'il augmente immédiatement de poids. Cette augmentation représente la quantité de sang qui du placenta est passée dans le corps de l'enfant; elle est d'environ 35 à 100 grammes (3). Le fait a été vérifié aussi chez les animaux, et l'augmentation du nombre des globules rouges qu'on observe chez les fœtus retirés de la mère paraît plus considérable chez ceux dont le cordon a été ligaturé tardivement (4). Cette transfusion du sang placentaire, qui est surtout sous la dépendance de l'aspiration thoracique, augmente momentanément la masse de

(1) KRÜGER, *Virchow's Archiv*, CVI, 1886.

(2) COHNSTEIN et ZUNTZ, l. c.; — JOLLY, *S. de Biologie*, 5 juillet 1919.

(3) BUDIN, *Progrès médical*, mars 1878; — RIBÉMONT, *Annales de gynécologie*, février 1879. Cf. aussi WERTHEIMER, *Fœtus in Dict. de Physiologie* de Ch. Richet.

(4) COHNSTEIN et ZUNTZ, l. c.

sang. Mais le sang tend aussitôt à reprendre son volume primitif, comme après la transfusion ; une partie du liquide en excès se sépare et le sang se concentre en globules. Dans une dernière phase, le sang reprend son équilibre normal.

A côté de ces modifications brusques de la composition du sang, dues surtout à l'aspiration thoracique qui s'exerce sur le placenta et sur les vaisseaux du fœtus, il en est d'autres qui se produisent d'une manière moins rapide et qui doivent être expliquées autrement. Chez le lapin, à la naissance, le nombre des hématies est voisin de celui de la mère ; l'augmentation qu'on observe à partir de ce moment dure quelques jours, puis les chiffres baissent légèrement vers le 8<sup>e</sup> ou 10<sup>e</sup> jour. Ces faits ne peuvent guère s'expliquer qu'en faisant intervenir une concentration du sang due aux pertes de liquide qui suivent la naissance et que la lactation ne réussit pas tout de suite à compenser.

Ces phénomènes de concentration se voient particulièrement bien chez l'homme. Comme on le sait depuis longtemps, le nombre des hématies augmente, chez le nouveau-né, pendant 24, 48 heures et même plus (1). Cette augmentation est toute passagère. Elle est due surtout à la perte de poids qu'on observe régulièrement pendant les premiers jours de la vie (évacuations intestinales, évaporation pulmonaire, etc.) (2).

A la suite des modifications brusques du sang dues aux changements circulatoires et des modifications momentanées dues à la concentration, on peut observer après la naissance des modifications progressives qui sont sous la dépendance directe de l'hématopoïèse. Ces phénomènes se voient difficilement chez les mammifères qui, comme l'homme, naissent à un moment où la composition du sang est très voisine de celle de la mère ; mais ils se voient nettement chez les animaux qui, à la naissance ont un chiffre de globules rouges très inférieur à celui de l'adulte. Chez le rat, par exemple, qui à la naissance ne possède qu'environ 2 millions de globules rouges par millimètre cube alors que l'adulte en a 8 millions, l'augmentation du

(1) LÉPINE, GERMONT et SCHLEMMER, *S. de Biologie*, 12 février 1876 ; — HAYEM, *C. R. Ac. des sc.* 1877. Le nombre des globules diminue lorsque la courbe de poids remonte ; il continue à augmenter si l'enfant dépérit.

(2) Chez certains animaux, la concentration du sang en hématies peut se retrouver chez la mère. Chez les animaux dont la parturition se fait sans hémorragies, la diminution rapide du volume de l'utérus, et, par suite, de la capacité du système circulatoire, réalise des effets analogues à ceux de la transfusion. Chez la brebis et chez la vache, 24 ou 48 heures après le part, la teneur du sang de la femelle en globules est augmentée de près de 10 p. 100 (ANDRAL, GAVARRET et DELAFOND, *Annales de Chimie et de Physique*, V, 1842). Chez la femme, cette concentration est masquée par les hémorragies qui sont une cause de diminution.



nombre des hématies et des leucocytes se poursuit graduellement après la naissance, et les chiffres normaux de l'adulte ne sont atteints que vers l'âge de 3 mois. Cette augmentation progressive est due à l'effort considérable de l'hématopoïèse, facile à mettre en évidence à ce moment dans la moelle osseuse (1).

Pendant le développement, la teneur du sang de l'embryon en hémoglobine augmente graduellement, comme le nombre des hématies. Au moment de l'établissement de la circulation pulmonaire, chez les Mammifères, elle subit en général, comme le nombre des globules rouges, une augmentation. Si, chez une femelle pleine de lapin ou de rat, on retire, par laparotomie, les fœtus à terme, on trouve plus d'hémoglobine chez ceux qui ont respiré pendant une heure que chez ceux qui ont été sacrifiés après les premiers mouvements respiratoires (2).

Chez les animaux qui, comme le rat, n'ont encore, à la naissance, qu'un chiffre de globules rouges très inférieur à celui de l'adulte, l'hémoglobine s'élève considérablement au moment de la naissance, de sorte que la valeur globulaire est énorme. Pendant la lactation, la faible teneur du lait en fer ne permet pas à l'organisme de maintenir ce chiffre élevé d'hémoglobine ; il baisse, puis se relève ensuite graduellement à partir du 30<sup>e</sup> jour, moment qui coïncide à peu près avec la fin de la lactation (voir ch. iv).

Chez l'homme, on observe en général chez le nouveau-né des chiffres forts d'hémoglobine, en rapport avec des nombres élevés de globules rouges. Ces phénomènes sont dus aux mêmes causes que l'élévation du nombre des hématies et en rapport surtout avec une concentration globulaire due aux pertes de liquide.

Comme nous l'avons vu plus haut, le nombre des leucocytes est plus grand chez les fœtus à terme qui ont respiré pendant quelque temps que chez ceux qui ont été examinés aussitôt après les premiers mouvements respiratoires consécutifs à l'extraction. Ce fait s'accompagne d'une augmentation de la proportion des polynucléaires. On observe les mêmes phénomènes chez les animaux nouveau-nés. Le sang des jeunes rats, souris et lapins, à la naissance, contient une proportion de polynucléaires beaucoup plus considérable que celui de l'adulte. Le fait est particulièrement frappant chez le rat où l'équilibre normal n'est pas réalisé avant un mois.

Ces faits observés chez les animaux ne sont qu'en apparence en contradiction avec ceux qui ont été vus chez l'homme. Les nouveau-

(1) JOLLY, *S. de Biologie*, 24 mars 1906, et 23 janvier 1909.

(2) COHNSTEIN et ZUNTZ, *l. c.*

nés et les jeunes enfants ont moins de polynucléaires que l'adulte. Chez des nouveau-nés de 4 à 10 jours, on trouve une moyenne de 40 p. 100 de leucocytes polynucléaires (1). Mais si au lieu de prendre la moyenne des premiers jours, on compare les résultats obtenus chaque jour, on trouve :

au 1 <sup>er</sup> jour . . . . .	64 p. 100 polynucléaires
au 6 <sup>e</sup> jour . . . . .	31,5 p. 100 —
au 8 <sup>e</sup> jour . . . . .	37 p. 100 —
au 10 <sup>e</sup> jour . . . . .	37,5 p. 100 —

Ce n'est donc que vers le 6<sup>e</sup> ou 8<sup>e</sup> jour que le sang du nouveau-né a pris son équilibre avec un chiffre de polynucléaires voisin de 40 p. 100 (au lieu de 60 à 65 chez l'adulte) (2). Comme chez le lapin, le rat, la souris, etc., la proportion des polynucléaires domine dans les premières heures de la vie.

Cet afflux de polynucléaires dans la circulation générale est dû probablement à l'aspiration thoracique qui balaie les territoires vasculaires où les leucocytes étaient retenus. Il est possible qu'un certain nombre de ces leucocytes viennent des organes hématopoïétiques.

Le sang des mammifères nouveau-nés contient toujours des globules rouges nucléés. Ils sont particulièrement nombreux chez le rat, le chat, le porc, la souris, animaux chez lesquels ils persistent, en petit nombre, dans le sang de l'adulte. On les trouve aussi dans le sang des nouveau-nés chez le lapin, le chien ; leur nombre, chez les animaux qui viennent de naître, est quelquefois plus grand que chez les fœtus à terme. Ce fait peut être expliqué, comme l'augmentation du nombre des leucocytes, par l'aspiration thoracique. Chez le nouveau-né humain, on observe aussi, dans le sang, des globules rouges nucléés ; mais ils sont peu nombreux, n'existent guère que pendant les premiers jours et disparaissent assez vite. Ce sont toujours des normoblastes.

Au moment de la naissance, chez la plupart des mammifères et chez l'homme, la moelle osseuse est déjà développée et fonctionne comme organe hématopoïétique ; c'est surtout à son effort qu'est due la fabrication considérable de cellules sanguines qu'exige le développement rapide du jeune organisme. Cet effort est en général bien

(1) JOLLY, *S. de Biologie*, 23 octobre 1897.

(2) JOLLY et ACUNA, *Archives d'An. micr.*, VII, 1905 ; — MAX CARSTANJEN, *Jahrbuch f. Kinderheilkunde*, LII, 1900 ; — RAYBAUD et VERNET, *Réunion biologique de Marseille*, 15 mars 1904 ; — VERNET, Thèse, Montpellier, 1904.

adapté à cet accroissement de poids. On comprend cependant que ces phénomènes ne marchent pas toujours parallèlement, d'où les oscillations, les fléchissements, les modifications momentanées que peut subir la composition du sang. Parmi les causes qui interviennent pour modifier la composition du sang pendant la croissance, il faut placer les concentrations dues aux pertes de liquide et surtout la pauvreté de l'alimentation lactée en fer. Celle-ci nous explique la facilité avec laquelle apparaissent les anémies dans la première enfance et le caractère particulier qu'elles prennent, la diminution de l'hémoglobine étant souvent plus marquée que la diminution du nombre des globules rouges (voir ch. xvi).

### LE TISSU LYMPHOÏDE DIFFUS

Le tissu conjonctif de l'embryon est capable de former, *in situ*, des cellules lymphoïdes, par transformation directe des éléments du mésenchyme. Ces phénomènes, que nous avons étudiés, deviennent plus accusés en certains points. Ainsi se forment des foyers où les cellules lymphoïdes s'accumulent et se multiplient, remplissant les mailles du réseau formé par les cellules mésenchymateuses anastomosées. Du tissu lymphoïde est apparu. Pris dans son sens le plus général, il n'est ainsi que du mésenchyme adapté à une fonction spéciale, au même titre que le tissu adipeux, le tissu fibreux, le tissu cartilagineux, etc. La parenté de ces tissus conjonctifs, nés du mésenchyme et susceptibles, jusqu'à un certain point, de se transformer les uns dans les autres, nous permet de comprendre que le tissu lymphoïde puisse apparaître dans le tissu adipeux, dans le cartilage et dans les os. Le tissu lymphoïde peut ainsi se répandre, d'une manière diffuse, partout où il y a du tissu conjonctif ; c'est ce qui nous explique qu'on le rencontre en des points très divers : parois du tube digestif, foie, testicules, etc. Mais de plus, il arrive à former, à lui seul, des organes véritables, comme la rate et les ganglions.

Le tissu lymphoïde se constitue avec prédilection autour des vaisseaux. Dans les organes lymphoïdes, le tissu lymphoïde s'amasse autour des réseaux vasculaires fonctionnels (vaisseaux sanguins dans la rate, vaisseaux lymphatiques dans les ganglions) qui en modèlent l'architecture. Ce sont, à proprement parler, les véritables organes lymphoïdes. Car la moelle osseuse n'est elle-même que du tissu lymphoïde diffus, répandu dans l'intérieur de la charpente du Vertébré. Mais ce tissu lymphoïde a pris une telle importance, il a acquis des caractères de différenciation si particuliers, qu'il mérite une descrip-



tion à part. Enfin le tissu lymphoïde diffus qui est répandu dans l'épaisseur du tube digestif présente une tendance remarquable à s'accumuler dans les dépressions et les culs-de-sac et à s'intriquer avec l'épithélium ; il forme alors un tissu nouveau, né de la symbiose des cellules lymphoïdes et des cellules épithéliales, tissu lympho-épithélial capable de constituer de véritables organes.

Le tissu lymphoïde diffus est le premier à apparaître chez l'embryon ; c'est seulement dans les stades tardifs du développement que se forment la rate, puis les ganglions. Sur ce point, l'anatomie comparée nous apporte des renseignements comparables à ceux que nous donne l'ontogenèse : chez les Vertébrés inférieurs, Poissons, Batraciens, le tissu lymphoïde diffus est très répandu et bien souvent, c'est lui qui joue le principal rôle dans l'hémopoïèse.

Chez les Vertébrés supérieurs, chez les Mammifères, chez l'homme, on peut aussi observer des amas lymphoïdes dans tout le tissu conjonctif diffus. Mais ils sont en général discrets et disparaissent avec l'âge. On les trouve surtout chez les jeunes individus ; ils sont faciles à voir dans les membranes ; ils constituent les taches laiteuses de l'épiploon des jeunes lapins, qui ont avec les ébauches adipeuses une relation évidente.

**Tissu lymphoïde du foie.** — Chez beaucoup d'espèces d'Ichtyopsidés, le tissu conjonctif du foie est infiltré de cellules lymphoïdes. A vrai dire, il est en général peu abondant. Sa distribution est très inégale ; chez des espèces voisines, on peut trouver de grandes différences. Il a été signalé surtout chez les Sélaciens, en particulier chez la torpille marbrée, où il est formé de lymphocytes et de leucocytes à granulations éosinophiles. Il existe aussi chez les Ganoïdes, chez l'esturgeon commun et chez le sterlet, où il est formé de lymphocytes et de cellules à noyau arrondi et à granulations acidophiles (1), formant des îlots ou des traînées sinueuses, souvent localisées autour des vaisseaux.

Chez les Poissons osseux, chez les Batraciens anoures, le tissu lymphoïde est, en général, très rare dans le foie. Il est au contraire, bien représenté chez les Urodèles (triton, salamandre, axolotl, protéé) où il forme à la surface convexe du foie une couche lymphoïde corticale, très développée chez la salamandre. Elle appartient au tissu conjonctif qui limite la cavité péritonéale ; elle envoie par place des

(1) DRZEWINA, *Archives de Zoologie exp. et Th. Sciences*, 1905. Chez l'esturgeon commun (*Acipenser Sturio* L.), les granulations de certains leucocytes prendraient, d'après DRZEWINA, aussi bien les couleurs basiques que les couleurs acides.

prolongements irréguliers qui s'enfoncent dans le foie. Elle est formée de grosses cellules lymphoïdes à noyau polymorphe, souvent annulaire (1). On y observe, surtout chez les animaux bien nourris, de nombreuses mitoses. Le protoplasma, en général homogène, peut contenir des granulations éosinophiles.

Chez les Reptiles et chez les Oiseaux, on peut trouver, dans le tissu conjonctif du foie, de rares cellules lymphoïdes disséminées, comme il en existe en n'importe quel point du tissu conjonctif; mais on ne connaît encore aucune espèce dont le foie possède du tissu lymphoïde véritable. Il en est de même chez les Mammifères. Ici, les cellules lymphoïdes qu'on peut observer dans les espaces portes sont toujours disséminées et peu abondantes. Il faut du reste tenir compte de l'âge de l'animal. Nous avons étudié plus haut le rôle hémopoïétique du foie dans la vie embryonnaire. Chez certaines espèces, comme le lapin, le rat et la souris, ce rôle peut persister quelque temps, même après la naissance. Chez les nouveau-nés humains, dans les espaces portes du foie, on peut trouver, d'une manière inconstante, des amas de leucocytes (2) dont la présence est peut-être en rapport avec la maladie qui a causé la mort de l'enfant (3). L'apparition du tissu lymphoïde dans le foie, chez les Mammifères, a été observée parfois comme une réaction pathologique (4). Dans les leucémies, ce tissu peut devenir très abondant (5).



FIG. 385. — Salamandre maculée. Coupe du foie montrant la couche lymphoïde corticale.

L, leucocytes; l'un d'eux est en mitose; — H, cellules hépatiques. 750 diam.

**Tissu lymphoïde du rein.** — Le tissu lymphoïde est assez abondamment répandu dans le rein de presque tous les Ichtyopsidés

(1) Ces noyaux annulaires dérivent parfois de noyaux en division indirecte dont la membrane s'est prématurément constituée à l'intérieur de la couronne formée par les anses chromatiques (voir HENNEGUY, *Leçons sur la cellule*, Paris, 1896 et SIEDLECKI, *Académie des sciences de Cracovie*, avril 1895). Le tissu lymphoïde cortical du foie de la salamandre est un objet favorable pour l'étude structurale des cellules lymphoïdes (mitochondries, centrosome, sphère radiée, etc.).

(2) PILLIET, *J. de l'Anatomie*, XXV, 1889.

(3) NATTAN-LARIER, Th. Paris, 1901.

(4) PETTIT, *S. de Biologie*, 4 février 1911, et *Archives int. Pharm.*, XXI, 1911.

(5) Voir ch. XVII.

(Poissons et Batraciens) (1). On le trouve entre les tubes glandulaires; par places, la substance du rein n'est plus formée que par lui. Il représente une partie du mésenchyme adapté à une fonction spéciale. On l'observe déjà chez les Cyclostomes. Chez l'ammocète, il est surtout formé de lymphocytes. Il est très réduit chez la lamproie

(*Petromyzon fluviatilis* L.). Dans le rein

des Sélaciens, il est en général peu développé (2). Chez les Ganoïdes, chez l'esturgeon en particulier, il est surtout localisé à la portion antérieure, céphalique du rein, qui ne contient que du tissu lymphoïde pur, sans canalicules urinaires (3). Il est formé de cellules lymphoïdes à noyau arrondi ou incurvé, à protoplasma peu développé et aussi de cellules à granulations acidophiles (4).

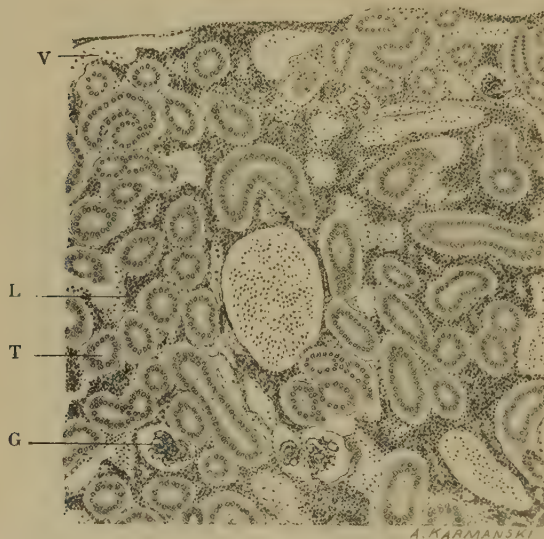


FIG. 386. — Coupe du rein d'un poisson osseux (Grondin) montrant le tissu lymphoïde (L) situé entre les tubes glandulaires (T).

V, veine; — G, Glomérule. 95 diam.

Le tissu lymphoïde est très répandu dans le rein des Poissons osseux, mais il est très inégalement distribué suivant les espèces. Chez certains (carpe, anguille, tanche, truite, chevaine, grondin, etc.), il est bien développé. Il ne contient en général que des lymphocytes. Chez quelques espèces seulement on observe des leucocytes à granulations franchement acidophiles; leur noyau est en général

(1) LEYDIG, *Traité d'histologie*, tr. française, Paris, 1866; — EMERY, *Archives italiennes de biologie*, II, 1882; — ZIEGLER, *Archiv f. mikr. Anatomie*, XXX, 1887; — ASCOLI, *Archiv f. mikr. An.* LIII, 1898; — DRZEWINA, *Archives de Zool. exp.*, 1905; — ANDIGÉ, *Archives Zool. exp.*, 1910.

(2) D'après VIALLETON (*Archives d'Anatomie micr.*, V, 1902) le tissu lymphoïde du rein des Sélaciens serait distribué par amas segmentaires.

(3) BALFOUR, *Quart. J. microsc. Sc.*, XXII, 1882; — JUNGENSEN, *Zool. Anz.*, XVI, 1893, et XXIII, 1900.

(4) D'après les recherches de Drzewina, ces granulations se colorent, les unes par les couleurs acides, les autres par les couleurs basiques, et on peut voir, dans la même cellule, les deux sortes de granulations. Il est possible qu'il s'agisse simplement de granulations à affinités peu marquées.



arrondi, unique et excentrique. La présence de granulations acido-philés isolées dans le protoplasma de quelques lymphocytes permet de penser que les leucocytes granuleux se forment ici sur place par élaboration progressive de granulations dans le cytoplasme homogène de cellules lymphoïdes indifférentes. La présence de caryocinèses dans les cellules lymphoïdes, le grand nombre de ces cellules dans les veines par rapport aux hématies montre que ce tissu joue un rôle dans l'hémopoïèse (1) ; comme dans une grande partie du tissu lymphoïde diffus, ce sont les veines surtout qui amènent au sang les éléments néoformés.

Le tissu lymphoïde du rein des Téléostéens montre aussi des cellules contenant du pigment sanguin provenant de la phagocytose de globules rouges détruits (2).

Comme chez les Ganoïdes, le tissu lymphoïde du rein, chez les Téléostéens, est, chez certaines espèces, particulièrement accumulé dans la portion céphalique du mésonéphros. Cette localisation est en rapport avec l'atrophie de l'organe glandulaire dans sa portion antérieure. Nous retrouverons des faits analogues dans le tube digestif.

Le tissu lymphoïde présente un développement considérable dans le rein du protoptère. Il est surtout accumulé à la périphérie et se continue sans démarcation avec une masse lymphoïde qui réunit les deux reins du côté dorsal. Ce tissu lymphoïde, qui enveloppe le système uro-génital tout entier, se continue avec celui qui entoure l'intestin. Il renferme des lymphocytes, des cellules volumineuses à noyau excentrique, des cellules à noyau polymorphe et des cellules à granulations acido-philés (3).

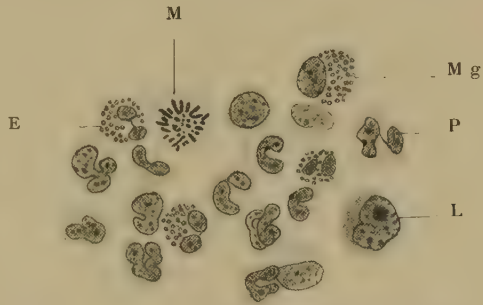


FIG. 387. — Coupe transversale du pôle supérieur du rein de la grenouille (R. T.). Foyer de formation de cellules lymphoïdes dans le tissu conjonctif. Groupe d'éléments contigus.

*L*, cellule lymphoïde germinale (lymphoblaste) ; — *M*, lymphoblaste en mitose ; — *Mg*, cellule lymphoïde à granulations éosinophiles, semblable aux myélocytes ; — *P*, polynucléaire non granuleux ; — *E*, leucocyte à granulations éosinophiles. 960 diam.

(1) A la suite de la splénectomie chez l'anguille, DRZEWINA (*l. c.*) a obtenu une augmentation des mitoses et l'apparition de stades intermédiaires entre la cellule lymphoïde indifférente et les jeunes hématies.

(2) POLICARD et MAWAS, *C. R. Ass. des Anatomistes*, Lille, 1907 ; — DOWNEY, *Folia hæmatologica*, IX, 1910.

(3) DRZEWINA, *l. c.*, 1905.

Chez les Batraciens, le tissu lymphoïde du rein est en général peu abondant. Chez la grenouille, on le trouve surtout à la périphérie de l'organe ; on l'observe dans le pronéphros du têtard comme dans le mésonéphros. Il est formé surtout de lymphocytes ; mais les cellules à granulations éosinophiles sont nombreuses. Chez le protée, ce tissu est plus abondant ; il contient, à côté des lymphocytes, de nombreuses cellules à granulations acidophiles à noyau unique et arrondi, souvent bilobé. Lymphocytes et cellules granuleuses présentent des mitoses (1).

Dans le rein des Reptiles, des Oiseaux et des Mammifères, on n'a pas trouvé jusqu'ici de véritables foyers lymphoïdes. On peut parfois trouver, surtout autour des veines, des infiltrations peu abondantes de lymphocytes ; mais ces foyers n'ont été en général observés qu'à l'état pathologique (2). Chez l'homme, au cours de certaines leucémies, le tissu lymphoïde diffus est très abondant dans le rein (voir ch. xvii).

**Tissu lymphoïde du pancréas et des glandes salivaires.** — On peut trouver, chez les Poissons, des amas de cellules lymphoïdes entre les tubes glandulaires du pancréas (3). Il renferme surtout des lymphocytes et parfois des leucocytes à granulations acidophiles. Les foyers lymphoïdes intrapancréatiques peuvent être observés aussi chez les embryons d'Oiseaux et de Mammifères. Les foyers lymphoïdes pancréatiques des Vertébrés supérieurs appartiennent parfois à des rates accessoires ; ces rates accessoires intrapancréatiques ne sont pas rares chez les Ophidiens (4).

Dans les glandes salivaires des Mammifères, il n'est pas rare de trouver, en dehors des ganglions lymphatiques inclus, des amas lymphoïdes, formés surtout de lymphocytes et de cellules plasmatiques (5). Ces amas existent aussi chez l'homme, particulièrement dans la parotide. Ils peuvent prendre un grand développement dans certaines leucémies et peuvent aussi être le point de départ de tumeurs.

**Tissu lymphoïde des glandes génitales.** — Du tissu lymphoïde a été observé dans les testicules des Sélaciens et des Téléostéens, surtout chez les jeunes individus (6). On en trouve aussi chez les Dipnoïques et chez les Batraciens anoures. Chez les jeunes raies, il est très abondant et formé de lymphocytes et de cellules à granulations acidophiles. Les mitoses de cellules lymphoïdes ne sont pas

(1) DRZEWINA (l. c.), en donnant à des protées, à la suite d'un jeûne prolongé, une alimentation abondante, a obtenu dans le tissu lymphoïde du rein l'apparition de mitoses nombreuses. D'après les recherches de Dous (*Archiv f. mikr. Anatomie*, LXXXVII, 1916), le tissu lymphoïde serait beaucoup plus abondant dans le rein des têtards dont le développement a été forcé, en culture chaude, à 33°.

(2) MAXIMOW, *Ziegler's Beiträge*, XLI, 1907.

(3) LAGUESSE, *Revue biol. du Nord de la France*, VII, 1895 ; — DRZEWINA, l. c., 1905.

(4) LAGUESSE, *Archiv d'An. micr.*, IV, 1901.

(5) DANTCHAKOFF, *C. R. de l'Ass. des Anatomistes*, VII<sup>e</sup> Congrès, Genève, 1905 ; — RAWITZ, *An. Anzeiger*, XIV, 1898.

POLICARD, *S. de Biologie*, 8 février 1902.

rares. Chez le protoptère, le tissu lymphoïde des glandes génitales se continue directement avec celui du rein et il a la même composition (1).

Du tissu lymphoïde existe aussi dans les glandes sexuelles des vertébrés supérieurs. Il a été vu chez les Mammifères, en particulier chez le cheval (2). Il peut se présenter sous forme d'amas diffus ou de nodules lymphoïdes. Ce tissu semble avoir des relations étroites avec la glande interstitielle. Cette dernière est d'origine mésenchymateuse comme le tissu lymphoïde. Elle représente une différenciation fonctionnelle particulière. Il est probable que des cellules lymphoïdes indifférentes, nées sur place, sont capables de se transformer directement en cellules interstitielles, dont la fonction n'a plus rien à voir avec l'hématopoïèse.

**Tissu lymphoïde du péricarde et de la capsule cranienne de l'esturgeon.** — Le cœur de l'esturgeon est revêtu d'une substance lymphoïde à surface mamelonnée, connue depuis longtemps des anciens anatomistes qui la considéraient comme de nature glandulaire. Ce tissu lymphoïde, qui se prolonge autour du bulbe aortique, est séparé du muscle cardiaque par un mince feuillet conjonctif et limité aussi extérieurement par une enveloppe conjonctive mince. On peut le considérer comme formé dans l'épaisseur du péricarde viscéral (3). De ces feuillets conjonctifs partent des septa vasculaires qui pénètrent dans le tissu lymphoïde et forment sa charpente. Les masses lymphoïdes forment des cordons irréguliers, anastomosés, séparés par de larges sinus qui sont probablement de nature lymphatique. Les éléments contenus dans ces cordons lymphoïdes sont surtout des lymphocytes ; mais on y voit aussi des cellules à granulations acidophiles analogues à celles du tissu lymphoïde du rein. Dans les sinus intermédiaires aux cordons lymphoïdes, on peut observer des masses lymphoïdes arrondies, libres dans le sinus, revêtues extérieurement d'un endothélium et contenant au centre, un vaisseau sanguin, autour duquel les cellules prennent une disposition concentrique. Il s'agit là simplement de minces cordons lymphoïdes sectionnés transversalement (4).

La nature probablement lymphatique des larges sinus qui séparent les travées lymphoïdes permet de rapprocher des ganglions lymphatiques l'organe lymphoïde du cœur de l'esturgeon. Il ne s'agit plus ici seulement d'un tissu lymphoïde diffus, mais d'un tissu lymphoïde modelé sur un réseau vasculaire fonctionnel, probablement lymphatique (5).

Si l'on trouve ainsi, chez l'esturgeon, l'ébauche d'un ganglion lymphatique, on y rencontre aussi l'ébauche d'une moelle osseuse, ou plutôt d'une moelle cartilagineuse sous forme d'un tissu lymphoïde situé dans les cavités de la capsule cranienne cartilagineuse (6), cavités qui sont de vrais espaces médullaires. La substance pulpeuse qui les remplit est formée d'un tissu adipeux contenant des amas de cellules lymphoïdes, lymphocytes, leucocytes non granuleux à noyau

(1) AYERS, *Jenaische Zeitschrift*, XVIII, 1885 ; — DRZEWINA, *l. c.*

(2) MOREAUX, *C. R. de l'Ass. des Anatomistes*, 11<sup>e</sup> réunion, Nancy, 1909.

(3) LEYDIG, *An. hist. Untersuchungen über Fische und Reptilien*, Berlin, 1853 ; — HERTWIG, *Archiv f. mikr. Anatomie*, IX, 1873 ; — DRZEWINA, *l. c.*

(4) C'est à tort que ces formations ont été rapprochées des corpuscules de Hassall véritables avec lesquels elles n'ont aucun rapport. Il s'agit ici de gaines lymphoïdes périvasculaires analogues à celles qu'on observe dans la substance médullaire des ganglions lymphatiques.

(5) FLEURY, *Archives d'An. micr.*, V, 1902-03.

(6) DRZEWINA, *l. c.*



polymorphe, leucocytes granuleux analogues à ceux du rein. Par sa localisation, sa structure, son mélange à un abondant tissu grasseux, sa vascularisation par des vaisseaux sanguins, ce tissu rappelle la moelle osseuse et peut être considéré comme une moelle cartilagineuse (1).

**Tissu lymphoïde diffus des muqueuses.** — Le tissu lymphoïde a une prédilection marquée pour les muqueuses ; aussi le rencontre-t-on souvent dans les parois du tractus uro-génital ; de l'appareil respiratoire et surtout dans celles du tube digestif (2). En ces points, il peut se présenter soit sous forme d'amas diffus plus ou moins denses, soit sous forme de nodules bien circonscrits au centre desquels se trouvent des portions plus claires, exactement arrondies, les *centres germinatifs* qui sont des foyers de multiplication. Les centres germinatifs se présentent le plus souvent sous forme de centres clairs, dans lesquels les cellules lymphoïdes sont confondues en partie avec celles de la trame. Nous les étudierons plus en détail à propos des ganglions lymphatiques. Dans d'autres cas, les centres germinatifs se présentent sous forme de petits nodules arrondis, bien circonscrits, formés de lymphocytes plus serrés et qui, par leur coloration plus vive, tranchent, dans les préparations, sur le tissu lymphoïde du nodule ou follicule dans lequel ils se trouvent. A ces centres germinatifs particuliers, fréquents surtout chez les Oiseaux, mais qui se voient aussi chez les Mammifères, on peut réserver le nom de *follicules secondaires*.

La présence de centres germinatifs dans les amas lymphoïdes permet d'affirmer qu'il s'agit de lieux de formation de cellules lymphoïdes. Dans des cas plus rares, la multiplication des lymphocytes par mitose se fait isolément et non plus par foyers circonscrits. Il est possible que la division directe joue ici quelque rôle : mais les signes en sont plus rares et moins nettes. Dans les centres germinatifs, la multiplication se fait toujours par caryocinèse, dont les stades se voient souvent à côté des figures de pycnose d'autres éléments. En l'absence de signes certains de la multiplication cellulaire, il est difficile d'affirmer que les amas de lymphocytes sont nés sur place et ne sont pas le résultat de la migration.

**Tissu lymphoïde du tractus uro-génital.** — Dans la muqueuse du tractus uro-génital, on peut trouver, disséminés, des amas lymphoïdes diffus ou circonscrits. Ce tissu lymphoïde est assez abondant dans la muqueuse cloacale des Oiseaux ; chez la poule, il forme à la face postérieure du vestibule cloacal, un épais bourrelet situé dans l'axe du corps. Ce tissu s'agmine souvent autour de culs-de-sac épithéliaux comme dans les follicules linguaux des Mammifères. On trouve aussi du tissu lymphoïde dans le cloaque des Monotrèmes, dans les sacs anaux des Chéloniens, etc. Chez différents mammifères et chez la femme, on peut voir disséminés et peu nombreux des nodules lymphoïdes dans la muqueuse du vagin ; ils présentent parfois des centres germinatifs. Dans la muqueuse utérine, les amas lymphoïdes ne sont pas rares ; on peut les observer jusque dans l'épaisseur de la paroi musculaire, ils sont en général agminés autour d'un vaisseau sanguin ; leurs limites ne sont pas nettes et ils ne contiennent pas de centres germinatifs ;

(1) Chez *Polypterus*, WALDSCHMIDT (*An. Anzeiger*, II, 1887) a signalé l'existence d'un tissu lymphoïde intra-cranien entourant le cerveau antérieur, adjacent aux enveloppes du cerveau et indirectement à la capsule crânienne.

(2) Le tissu conjonctif sous-cutané ne présente pas, en général de nodules lymphoïdes circonscrits ; mais on en a observé dans la conjonctive et au niveau du mamelon.

les cellules plasmatiques y sont très fréquentes et il est possible qu'il s'agisse de foyers de cellules émigrés des vaisseaux. Dans la muqueuse de la portion prostatique de l'urèthre, chez l'homme, on trouve assez régulièrement des nodules lymphoïdes sous l'épithélium ; ils contiennent souvent des centres germinatifs.

**Tissu lymphoïde du tractus respiratoire.** — En dehors du tissu lymphoïde très abondant de la muqueuse du pharynx nasal et que nous décrirons à propos des amygdales, on trouve, chez les Vertébrés supérieurs, des nodules lymphoïdes disséminés dans le larynx, la trachée et les bronches, et jusque sous la plèvre et dans l'épaisseur du poumon. Peu abondant chez les Vertébrés inférieurs où il ne se présente guère que sous forme d'amas diffus, le tissu lymphoïde n'est pas rare chez les Oiseaux et surtout chez les Mammifères où il se montre, non seulement sous forme d'amas diffus, mais aussi sous forme de nodules bien circonscrits munis de centres germinatifs. Sa distribution est très irrégulière et varie beaucoup suivant les espèces. Dans le larynx, il se trouve surtout au niveau de l'épiglotte, à l'entrée du larynx et dans le vestibule. Il est disséminé dans la muqueuse de la trachée et des grosses bronches. Dans le poumon, il est surtout localisé autour des bronches, dans la muqueuse, sous l'épithélium et dans le tissu conjonctif péri-bronchique. Les nodules circonscrits bronchiques, avec centres germinatifs, ne sont pas rares dans le poumon du cheval, du bœuf, du porc, etc. Des amas lymphoïdes existent aussi sous la plèvre et dans les travées conjonctives intrapulmonaires ; ils sont souvent localisés autour des vaisseaux (1).

Chez l'homme, dans le larynx, le tissu lymphoïde est surtout localisé à la face postérieure de l'épiglotte, à l'entrée du larynx, dans le vestibule. Il se présente sous forme d'amas diffus et de nodules circonscrits sous-épithéliaux ; il est parfois agminé autour de cryptes épithéliales profondes comme au niveau des follicules linguaux. L'ensemble de ces follicules spéciaux a été parfois décrit sous le nom d'amygdale laryngée. Ces formations, qui peuvent présenter des centres germinatifs, sont normales, mais inconstantes, et leur distribution est assez irrégulière. Le tissu lymphoïde de la trachée et des grosses bronches se présente en général chez l'homme sous forme d'amas diffus sous-épithéliaux. Ces amas existent aussi dans la paroi des différentes bronches, surtout aux points de division ; on les trouve sous l'épithélium, sous les muscles, entre les cartilages ; ils peuvent présenter des centres germinatifs. Dans le poumon, on en trouve autour des petites bronches, autour des vaisseaux, dans les travées interlobaires et jusque sous la plèvre. Ces nodules sous-pleuraux sont distincts des véritables ganglions sous-pleuraux qui ont été vus parfois et qui présentent une substance corticale et une substance médullaire (2).

Le tissu lymphoïde du tractus respiratoire est formé presque entièrement de lymphocytes. Dans les amas diffus, on peut trouver des leucocytes à granulations éosinophiles, particulièrement dans la muqueuse de la trachée et des bronches. La plupart ont un noyau double ou polymorphe et correspondent probablement à des éléments migrants.

(1) OPPEL, *Lerbuch der vergl. mikr. Anatomie der Wirbeltiere*, VI, *Atmungsapparat*. DOBROWOLSKI, *Ziegler's Beiträge*, XVI, 1894.

ELLENBERGER und TRAUTMANN, *Handbuch vergl. Histologie*, 1921.

(2) OPPEL, l. c. EBNER, *Traité d'histologie de Kölliker*, III ; — ARNOLD, *Virchow's Archiv*, LXXX, 1880 ; — COYNE, *Archives de Physiologie*, 1874, et Thèse Paris, 1874 ; — ЛУСЧКА, *Архив ф. микр. Anatomie*, V, 1869. D'après TOURNÉUX (*S. de Biologie*, 18 avril 1885), les parois ventriculaires du larynx, chez l'homme, à la naissance, ne contiendraient pas de follicules.

## TISSU LYMPHOÏDE DU TUBE DIGESTIF

La muqueuse du tube digestif contient, chez tous les Vertébrés, des cellules lymphoïdes qui apparaissent disséminées ou accumulées en amas plus ou moins importants. L'infiltration lymphoïde diffuse

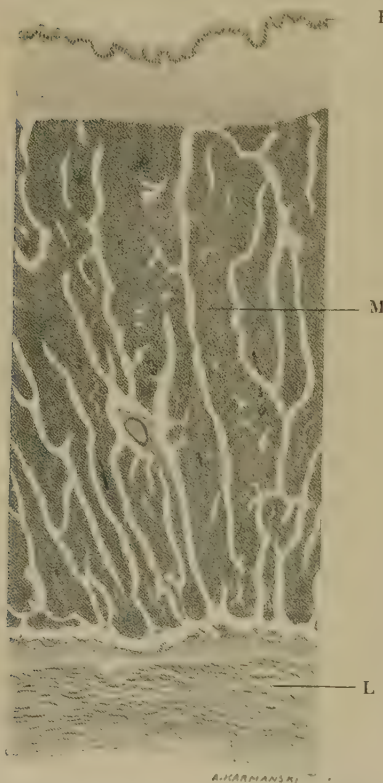


FIG. 388. — *Scyllium catulus*. Coupe transversale de l'œsophage au niveau de l'organe lymphoïde.

E, épithélium de la muqueuse; — L, cordons lymphoïdes séparés par des sinus lymphatiques; — M, tunique musculaire. Au centre de la figure, un vaisseau sanguin, contenu dans un tissu conjonctif qui se continue avec une travée lymphoïde 25 diam.

représente, à elle seule, le tissu lymphoïde du tube digestif chez la plupart des Batraciens et des Reptiles. Les lymphocytes se trouvent ici mélangés à des leucocytes migrants, reconnaissables à leur noyau polymorphe et souvent porteurs de granulations acidophiles. Les mitoses de lymphocytes sont rares et disséminées.

Dans d'autres cas, comme on le voit souvent chez les Vertébrés supérieurs, les lymphocytes forment des nodules circonscrits, contenant souvent des centres germinatifs, et dont le type se trouve dans les follicules solitaires de l'intestin des Mammifères. Le tissu lymphoïde peut s'agminer autour de cryptes épithéliales ou s'accumuler en amas considérables, comme au niveau des amygdales et des plaques de Peyer.

#### Tissu lymphoïde du tube digestif chez les Vertébrés inférieurs.

Des localisations fixes, ayant déjà presque la valeur d'organes apparaissent chez les Sélaciens. Dans l'œsophage de ces animaux, le tissu lymphoïde s'accumule et forme l'organe de Leydig. Il constitue une masse d'aspect glandulaire, étalée régulièrement entre la musculaire et la muqueuse. Assez mince dans la portion antérieure de l'œso-

phage, cette couche lymphoïde s'épaissit au fur et à mesure qu'on se rapproche de l'estomac. Sur les coupes, elle apparaît divisée en travées anastomosées, séparées par des sinus lymphatiques ressemblant à ceux de l'organe lymphoïde péricardique de l'esturgeon. Dans le tissu lymphoïde pénètrent du tissu conjonctif et des vaisseaux sanguins; ces travées conjonctives et vasculaires sont



parfois entourées de peu de tissu lymphoïde et apparaissent comme libres au milieu des sinus lymphatiques. Les cellules qui composent ce tissu sont des lymphocytes et surtout des leucocytes à granulations éosinophiles, à noyau arrondi ou polymorphe. Les lymphocytes présentent des mitoses qui ont été observées en plus grand nombre à la suite de la splénectomie (1).

Le développement de l'organe lymphoïde œsophagien des Sélaciens a été suivi par Drzewina (2) chez la torpille. Il commence à apparaître chez des embryons de 2 centimètres de long environ ; il n'est d'abord représenté que par des cellules lymphoïdes à noyau arrondi et à protoplasma homogène qui semblent se former directement sur place aux dépens des jeunes cellules conjonctives. Dans le protoplasma de ces lymphocytes apparaissent des granulations acido-philés arrondies ; ces granulations prennent, secondairement, un aspect bacilliforme, en même temps que le noyau devient polymorphe et que la taille de la cellule se réduit. Les grosses cellules lymphoïdes mères et les éléments à granulations arrondies montrent des mitoses.

Les granulations bacilliformes ont une affinité plus franche et plus vive pour les couleurs acides que les granulations arrondies. Toute cette évolution cellulaire est donc très comparable à celle que nous avons étudiée dans l'embryon du poulet. Chez les jeunes torpilles de 12 à 23 centimètres de long, l'organe lymphoïde est formé surtout de leucocytes granuleux qu'il est capable de fournir au sang en grande quantité.

Chez les Poissons osseux, on ne trouve pas, dans l'œsophage, d'organe lymphoïde comparable à celui des Sélaciens. La muqueuse et la sous-muqueuse montrent seulement, chez certaines espèces, une infiltration lymphoïde diffuse.

Dans le reste du tube digestif des Ichtyopsidés, le tissu lymphoïde est développé, d'une manière très variable, suivant la région et suivant l'espèce animale considérée. Il est particulièrement abondant dans la valvule spirale de l'ammocete, des Sélaciens, des Dipnoïques et des Ganoides (3). Il est surtout formé de lymphocytes auxquels s'ajoutent des leucocytes granuleux dont le nombre varie suivant les espèces, et dont le noyau est arrondi ou polymorphe. On trouve des figures de mitose dans les lymphocytes.

Le tissu lymphoïde intestinal est beaucoup moins développé chez les poissons osseux qui, du reste, ne possèdent pas de valvule spirale. Il existe surtout dans



FIG. 389. — Crapaud (*Bufo vulgaris*). Coupe de la muqueuse bucco-pharyngée. Petite crypte lympho-épithéliale. 75 diam.

(1) DRZEWINA (l. c. 1905), chez la roussette (*Syllium canicula* L.) dix jours environ après la splénectomie ; l'auteur observe aussi l'apparition de formes intermédiaires entre les cellules lymphoïdes et les hémities.

(2) DRZEWINA, *Archives d'An. microscopique*, XII, 1910.

(3) Le tissu lymphoïde de la valvule spirale, abondant chez l'ammocete, est très réduit chez la lamproie adulte. Chez les Sélaciens, son abondance varie beaucoup suivant les espèces. Voir : BIZZAZERO, *Atti della R. Acc. delle Scienze di Torino*, XXVII, 1891-92 ; — DRZEWINA, l. c., 1905 ; — GUERRO-TOS, *Archives italiennes de Biologie*, XXVII, 1897 ; — ASCOLI, *Archiv. f. mikr. Anatomie*, LIII, 1898, p. 623 ; — MAWAS, *Ass. des An.*, Gand, 1922.

la portion antérieure de l'intestin. Aux lymphocytes s'ajoutent, chez quelques espèces, des cellules éosinophiles.

Chez les Dipnoïques, le tissu lymphoïde de l'intestin présente un développement plus considérable encore que chez l'ammocète et que chez les Sélaciens. On observe, chez le protoptère, sur la face dorsale de l'estomac et logé, en apparence, dans sa paroi, un organe brunâtre dont la partie postérieure correspond au pancréas, et dont la partie antérieure a été assimilée par *Laguesse* à la rate (1). Ce tissu lymphoïde se continue avec celui de la valvule spirale.

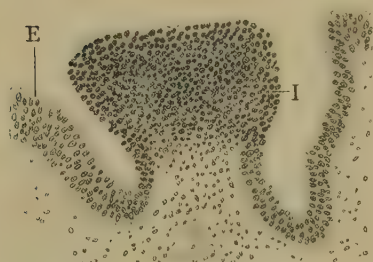


FIG. 390. — Salamandre maculée. Muqueuse du plancher buccal. Papille lymphoïde.

E, épithélium de revêtement; — I, épithélium infiltré de lymphocytes. 65 diam.

Chez les Batraciens, le tissu lymphoïde est très inégalement répandu dans le tube digestif et il est peu abondant; il consiste, en général, en une infiltration diffuse et discrète de la muqueuse, sans nodules circonscrits. Dans la région de la tête, il est un peu mieux représenté et il montre quel-

ques localisations constantes. Dans les fosses nasales, chez la grenouille, la muqueuse présente une infiltration de cellules lymphoïdes localisée à la partie externe du récessus latéral; les lymphocytes pénètrent jusque dans l'épithélium.

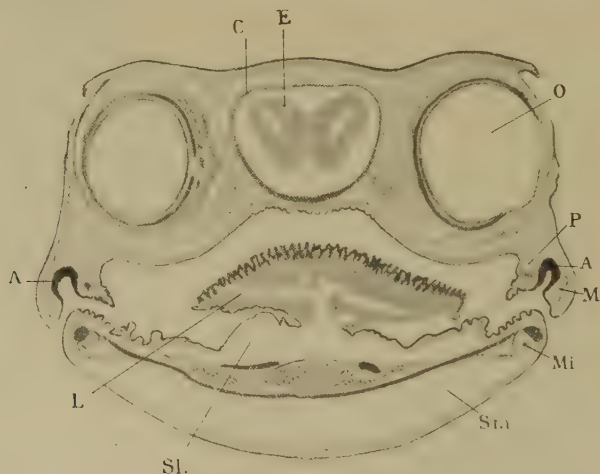


FIG. 391. — Coupe transversale totale de la tête d'une grenouille rousse (R. T.) pour montrer la situation des fossettes amygdaliennes, A.

P, os ptérygoïde; — M, maxillaire; — Mi, maxillaire inférieur; — L, langue; — Sl, sac lymphatique rétro-lingual; — Sm, sac lymphatique sous-maxillaire; — C, capsule crânienne; — E, encéphale; — O, œil. 6 diam.

Dans toute la cavité bucco-pharyngée, chez la grenouille et le crapaud, en plus des amas d'infiltration lymphoïde diffuse, on observe des follicules qui sont en

1) LAGUESSE, *S. de Biologie*, 1890; — AYERS, *Jenaische Zeitschrift*, XVIII, 1885; — DRZEWINA, c.

rapport avec des cryptes épithéliales. Le tissu lymphoïde est régulièrement aggloméré autour des cryptes; au fond de celles-ci, l'épithélium est complètement infiltré de cellules lymphatiques. Ce sont là des formations comparables aux follicules linguaux des Mammifères. Chez certains Urodèles, chez la salamandre, cette disposition en forme de crypte est remplacée par des saillies papuleuses dont l'épithélium et le tissu sous-jacent sont infiltrés de lymphocytes.

Chez la grenouille, il existe de chaque côté de la voûte palatine, en avant de l'articulation mandibulaire, une dépression de la muqueuse, de forme triangulaire, dont la base se continue sans démarcation avec la muqueuse pharyngo-palatine, et dont la pointe, dirigée en avant, s'allonge en forme de court conduit. Chacune de ces fossettes se trouve en dedans du maxillaire supérieur, au niveau de l'angle formé par l'écartement de l'arc jugo-maxillaire et de l'os ptérygoïde, sur un plan intéressant la moitié postérieure du globe oculaire. Sur les coupes transversales de la tête, ces fossettes palatines apparaissent entourées complètement par un tissu

lymphoïde qui enveloppe aussi le fond de la crypte et infiltre l'épithélium cylindrique qui la tapisse. On n'y trouve pas de centres germinatifs. Sur les pièces injectées, on voit les vaisseaux sanguins s'avancer jusqu'à l'épithélium sans le pénétrer. Ces cryptes sont des formations amygdaliennes élémentaires. Leur situation, leur symétrie, leur constance, leur structure, permettent de les dénommer *amygdales palatines* de la grenouille (1).

Chez les Reptiles, on trouve du tissu lymphoïde dans la partie antérieure du tube digestif, au niveau du recessus tubaire, dans la voûte palatine, le pharynx (2), l'œsophage (3), l'estomac (4). Il se présente, en général, sous forme d'amas mal limités; les nodules sont circonscrits plus rares; parfois le tissu lymphoïde est agminé autour de cryptes épithéliales. Chez *Crocodilus*, Killian (5) a décrit, de



FIG. 392. — Fossette amygdaliennne de la grenouille (Fa) L, tissu lymphoïde; — E, épithélium de la voûte palatine; — Ep, épiderme; — Gl, glandes cutanées; — D, couche conjonctive cornéenne du derme; — Pt, os ptérygoïde; — M, maxillaire supérieur. 30 diam.

(1) JOLLY, *S. de Biologie*, 1<sup>er</sup> mars 1919. Il existe aussi, chez la grenouille, dans la région des sacs lymphatiques de l'extrémité céphalique, des nodules lymphoïdes constants qui peuvent être regardés comme des ébauches de ganglions lymphatiques. (Voir ch. XII. Voir aussi GOFFAUX, *Réunion de la Soc. belge de Biologie*, 29 mars 1919.)

(2) PRENANT, *Bibliographie anatomique*, 1896.

(3) MACHATE, *Zeitschrift f. wiss. Zoologie*, XXXII, 1879.

(4) OPPEL, *Lehrbuch d. vergl. mikr. An. Der Magen*, 1896.

(5) KILLIAN, *Morph. Jahrbuch*, XIV, 1888.



chaque côté de l'orifice commun des trompes d'Eustache, des sillons parallèles de la muqueuse autour desquels s'accumule le tissu lymphoïde. Ces formations, constantes chez les jeunes individus, sont comparables à l'amygdale tubaire des Oiseaux. Dans le cæcum impair qui existe à la face dorsale de l'intestin terminal chez différents Sauriens, dans les sacs anaux des Chéloniens, on peut trouver des amas lymphoïdes et des nodules circonscrits; mais ils ne présentent pas de centres germinatifs.

**Tissu lymphoïde du tube digestif des Oiseaux.** — Chez les Vertébrés supérieurs (Mammifères et Oiseaux), le tissu lymphoïde diffus, assez rare dans le reste de l'organisme, se trouve, au contraire, répandu abondamment sur toute la hauteur du tube digestif. De plus, il apparaît souvent sous forme de nodules bien circonscrits, isolés ou agminés, présentant des centres germinatifs.

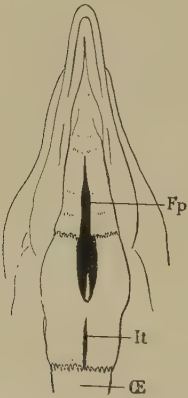


FIG. 393. — Poule.  
Toit de la cavité  
bucco-pharyngée.

Fp, fente palato-nasale;  
— It, infundibulum  
tubaire; — œ, œso-  
phage.

Dans le pharynx des Oiseaux, le tissu lymphoïde est déjà bien développé et il affecte avec les glandes, des rapports intéressants. La muqueuse de la cavité bucco-pharyngée est ici tapissée d'un épithélium stratifié formant par places des papilles cornées, dirigées vers l'œsophage. Au niveau des choanes, comme au niveau de l'orifice laryngé, l'épithélium pavimenteux se change en un épithélium cylindrique vibratile. Sous l'épithélium, on trouve un grand nombre de glandes muqueuses tubulées, peu ramifiées, et accumulées surtout de chaque côté de la fente palato-nasale et de chaque côté de l'infundibulum tubaire (1).

Ces glandes présentent une particularité remarquable : elles contiennent souvent de gros nodules lymphoïdes avec follicules secondaires (centres germinatifs). Ces nodules se trouvent situés en dedans de la couche conjonctive limitant la glande; leurs contours sont semblables à ceux des lobules glandulaires; ils se moulent sur la forme de la glande dont ils remplacent des portions entières. La portion profonde du nodule, celle qui contient le centre germinatif, est mésodermique; les parties superficielles infiltreront l'épithélium. Comme dans les cryptes amygdaliennes, les lymphocytes arrivent jusque dans l'épithélium superficiel qui peut en être complètement bourré, mais qui, bien que modifié, est toujours reconnaissable.

En dehors des glandes, la muqueuse de la voûte palato-pharyngée

(1) RENAUT, C. R. *Ac. des Sciences*, 28 juillet 1879; — HEIDRICH, *Morphologisches Jahrbuch*, LXXIII, 1908; — JOLLY, C. R. *Ass. des An.*, 1908, et *Archives d'An. micr.*, 1915.

des Oiseaux contient aussi des amas lymphoïdes disséminés ; mais le tissu lymphoïde est surtout développé au niveau de l'*infundibulum tubaire*, profonde fossette située sur la ligne médiane, dans le prolongement de la fente palato-nasale et revêtue par un prolongement de l'épithélium de la voûte.

Une coupe transversale, passant à ce niveau, intéresse le conduit commun des trompes qui s'ouvre dans le fond de l'*infundibulum*. Le tissu lymphoïde entoure l'*infundibulum* comme il entoure les cryptes amygdaliennes des Mammifères. Les amas lymphoïdes sont mésodermiques ; ils contiennent des follicules secondaires. Ce tissu est particulièrement abondant dans les replis de l'*infundibulum*, et là, les lymphocytes envahissent l'épithélium. Ils envahissent également l'épithélium cylindrique du conduit tubaire commun ainsi que les glandes muqueuses qui débouchent dans les sillons formés par l'insertion des replis latéraux de l'*infundibulum* (1).

La muqueuse qui tapisse la base de la cavité buccale des Oiseaux est beaucoup moins riche en tissu lymphoïde que la voûte ; on peut trouver cependant, à la base de la langue, des follicules associés aux glandes muqueuses, comme au niveau de la voûte palatine. On en trouve aussi dans la muqueuse laryngée.

(1) Ces organes lymphoïdes ont été assimilés par KILLIAN (*l. c.*, 1888) aux tonsilles pharyngées. On peut les appeler amygdales tubaires.



FIG. 394. — Coupe de la voûte palatine du poulet passant par les orifices des trompes d'Eustache, pour montrer le tissu lymphoïde de l'*infundibulum tubaire*.

E, épithélium de la voûte palatine ; — Gl, glande muqueuse ayant partiellement subi la transformation lymphoïde ; — C, canal excréteur d'une glande, entouré de tissu lymphoïde et s'ouvrant dans l'*infundibulum*. Au fond de celui-ci on aperçoit à droite et à gauche l'orifice de chaque trompe. 12 diam.

Dans la partie inférieure de l'œsophage, au point de passage de l'œsophage dans le ventricule succenturié, on trouve, chez beaucoup d'espèces d'oiseaux, une accumulation remarquable de tissu lymphoïde qui, par sa disposition fixe et régulière, a pu jusqu'à un certain point être comparée aux amygdales et a été parfois appelée tonsille œsophagienne (1). Cet organe est bien représenté chez les Lamellirostes dont le tissu lymphoïde est, d'une manière générale, plus



FIG. 395. — Canard. Coupe transversale de l'extrémité inférieure de l'œsophage au niveau de l'organe lymphoïde.

G, Crypte formée par une dépression de la muqueuse; — E, épithélium, qui dans le fond de la crypte est complètement infiltré de cellules lymphoïdes; — Cg, centre germinatif; — M, tunique musculaire. 18 diam.

riche que celui des autres oiseaux, mais il existe aussi chez beaucoup d'autres espèces. Chez le canard, l'oie, la poule, etc., il forme un anneau complet qui s'avance en contact des glandes du ventricule succenturié. L'épithélium pavimenteux stratifié de l'œsophage s'enfonce pour former des cryptes profondes, ramifiées, autour desquelles se dispose le tissu lymphoïde contenant des centres germinatifs. L'épithélium, dans le fond des cryptes, est envahi par les lymphocytes auxquels il forme une charpente délicate.

Dans le reste de l'œsophage des Oiseaux, le tissu lymphoïde est

(1) GLINSKY, *Zeitschrift f. wiss. Zoologie*, LVIII, 1894; — SCHREINER, *Zeitschrift f. wiss. Zoologie*, LXVIII, 1900; — JOLLY, *C. R. de l'Ass. des Anatomistes*, X, Marseille, 1908.



répandu sous forme de petits nodules qui affectent parfois des relations très intimes avec les glandes muqueuses.

Dans l'intestin des Oiseaux, le tissu lymphoïde se présente sous forme d'amas lymphoïdes de la muqueuse, plus ou moins diffus ou circonscrits ; en certains points, les nodules confluent pour former des plaques de Peyer. Chez les Lamellirostres (oie, canard, cygne, flamant, etc.), ces plaques de Peyer sont constantes (1) et bien reconnaissables à l'inspection extérieure de l'intestin à cause de la



FIG. 396. — Canard. Coupe transversale de l'intestin au niveau d'une plaque de Peyer.

C, crypte formée par une dépression de la muqueuse ; — F, follicules lymphoïdes dans la tunique musculaire. 8 diam.

présence de nodules intra-musculaires visibles jusque sous le péritoine sous forme de petites trainées blanchâtres. Comme on s'en rend compte sur les coupes transversales de l'intestin, le tissu lymphoïde envahit ici toute l'épaisseur de la muqueuse dans laquelle s'enfoncent de nombreuses et profondes cryptes épithéliales. Autour de ces cryptes s'accumule le tissu lymphoïde qui contient des centres germinatifs nombreux, apparaissant sous forme de follicules secondaires, plus compacts que le tissu qui les entoure. Les nodules lymphoïdes envahissent la tunique musculaire.

(1) BASSLINGER, *Sitz. der K. Ak. der Wiss.*, Wien, XIII, 1854 ; — JOLLY, *C. R. de l'Ass. des An.*, 10<sup>e</sup> réunion, Marseille, 1908 et *Archives d'An. micr.*, 1915. Les plaques de Peyer sont inconstantes chez beaucoup d'espèces.

Les Oiseaux ne possèdent pas d'appendice, mais deux cæcums symétriques souvent très développés dont l'insertion sépare l'intestin

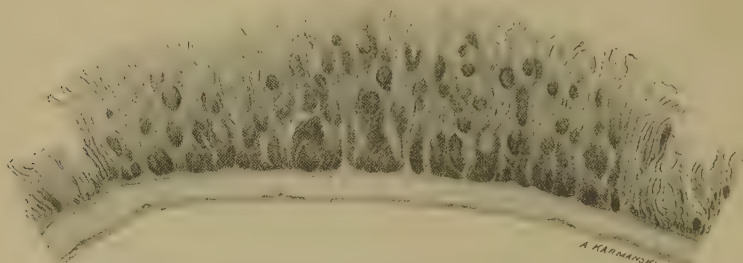


FIG. 397. — Poulet de 6 mois. Coupe transversale de l'intestin au niveau d'une plaque de Peyer. 10 diam.

proprement dit de l'intestin terminal. Le développement de ces cæcums est très variable suivant les espèces ; mais il paraît, au moins

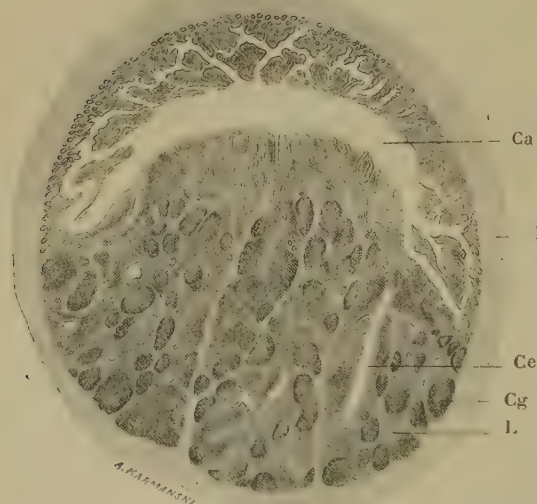


FIG. 398. — Poulet de 6 mois. Coupe transversale d'un des deux cæcums au niveau du renflement lymphoïde.

*Ca*, cavité du cæcum ; — *M*, tunique musculaire ; — *Ce*, crypte épithéliale ; — *Cg*, centre germinatif nodulaire ; — *L*, tissu lymphoïde. 10 diam.

dans une certaine mesure, en rapport avec le genre de nourriture : très longs et très volumineux chez les omnivores (canard, poulet) et chez les herbivores (oie, canepetière), ils sont très courts au contraire chez les carnivores (rapaces) et les granivores purs (colombins). Leur muqueuse contient du tissu lymphoïde ordinairement diffus, mais qui se présente parfois sous forme de véritables follicules. Il est en général plus abondant au niveau de leur insertion intestinale. Chez la

poule, on trouve en ce point une volumineuse papille lymphoïde qui est en réalité une véritable plaque de Peyer ; l'épithélium y forme des

cryptes profondes et le tissu lymphoïde situé entre ces cryptes con-

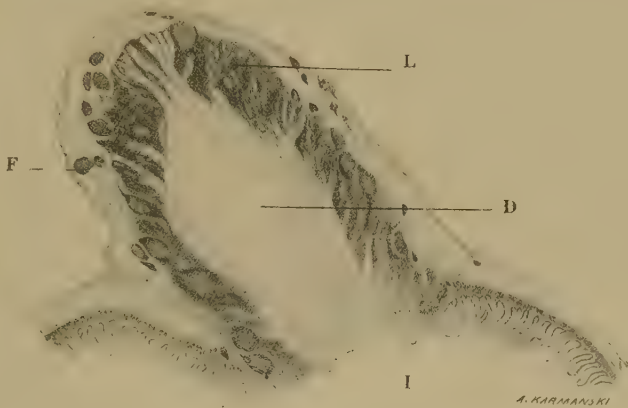


FIG. 399. — Canard. Coupe de l'intestin passant par le diverticule vitellin.

I, cavité de l'intestin; — D, cavité du diverticule; — L, muqueuse du diverticule vitellin infiltrée de tissu lymphoïde; — F, follicules lymphoïdes dans la tunique musculaire. 10 diam.

tient de nombreux follicules secondaires.

Chez la plupart des oiseaux, au moment de l'éclosion, le sac vitellin possède encore un certain volume. Il est enfermé dans l'abdomen dont la peau s'est refermée sur lui; il est relié à l'intestin par un pédicule contenant le conduit vitellin. Le vitellus qu'il renferme encore continue à être résorbé pendant les premiers jours de la vie extraovulaire. La destinée du conduit vitellin n'est pas la même chez les différentes espèces. Chez certaines, il disparaît complètement de bonne heure (Colombins, Passereaux, Rapaces). Chez d'autres (Gallinacés, Lamellirostres), la portion du conduit vitellin la plus rapprochée de l'intestin persiste sous forme d'un diverticule.

La cavité du diverticule ou cæcum vitellin communique avec celle de l'intestin par un orifice rétréci; elle est tapissée d'une muqueuse analogue à celle de l'intestin, dans laquelle du tissu lymphoïde s'accumule en très grande abondance et contient des follicules secondaires avec centres germinatifs. Au niveau des amas lymph-



FIG. 400. — Dinde. Follicule cloacal. Type simple d'organe lympho-épithélial ou lympho-glandulaire.

C, crypte épithéliale; — L, tissu lymphoïde; — E, épithélium infiltré de lymphocytes; — G, centre germinatif. 40 diam.



phoïdes, glandes et villosités disparaissent et l'épithélium s'enfonce pour former des cryptes plus ou moins profondes, comme au niveau des plaques de Peyer.

Nous avons déjà signalé l'abondance du tissu lymphoïde dans la muqueuse cloacale des Oiseaux où il forme de petits organes lympho-glandulaires ; nous verrons plus loin qu'il envahit là un cœcum particulier qui, en raison des relations toute spéciales qu'il affecte avec l'épithélium, mérite une description particulière : c'est la bourse de Fabricius (voir ch. xv).

**Tissu lymphoïde du tube digestif chez les Mammifères et chez l'homme.** — Chez les Mammifères, le tissu lymphoïde du pharynx nasal, très abondant, forme, au niveau de la voûte pharyngée, un



FIG. 401. — Fœtus humain de 4 mois et demi. Coupe sagittale de la tête. Amygdale pharyngée.

E, épithélium de la muqueuse du naso-pharynx ; — L, tissu lymphoïde sous-épithélial ; — Ei, épithélium infiltré de lymphocytes. 60 diam.

amas plus considérable, qu'on décrit sous le nom assez impropre d'amygdale pharyngée. Ce tissu infiltrant la muqueuse est surtout localisé dans une papille, dans un pli saillant. Chez certains mammifères (bœuf, mouton, porc, etc.), il atteint un développement considérable : l'organe est formé par un certain nombre de gros plis saillants longitudinaux, situés à la voûte du pharynx et convergeant vers la cloison des fosses nasales. Sur une coupe transversale, ces plis apparaissent formés par un tissu lymphoïde contenant des centres germinatifs, au contact d'un revêtement épithélial cylindrique que les lymphocytes infiltrent plus ou moins (1).

Chez l'homme, l'amygdale pharyngée est représentée par un épaississement de la muqueuse qui revêt la base du sphénoïde et qui est infiltrée de lymphocytes jusque dans l'épithélium ; la muqueuse présente à ce niveau quelques plis, inconstants. L'infiltration lymphoïde commence au 5<sup>e</sup>-6<sup>e</sup> mois de la vie intra-utérine ; à partir de la

(1) KILLIAN, *Morphologisches Jahrbuch*, XIV, 1888 ; — LUSCHKA, *Archiv f. mikr. Anatomie*, IV, 1868.

naissance, elle s'accroît d'une manière considérable pour subir une régression habituelle aux environs de la puberté. A la partie postérieure de l'amygdale pharyngée, vers l'apophyse basilaire de l'occipital, on observe, chez les fœtus et les jeunes enfants, une petite dépression de la muqueuse, assez profonde ; c'est la *bourse pharyngée* : elle est inconstante et en général n'existe plus chez l'adulte. Sa signification et ses relations avec l'amygdale pharyngée ne sont pas encore exactement déterminées.

Dans la cavité buccale et le pha-

rynix, les amas lymphoïdes sont nombreux. Au milieu de la base de

la langue, ils affectent avec l'épithélium des rapports spéciaux et forment les *follicules linguaux*. Ces follicules occupent, chez l'homme, le territoire situé entre les papilles caliciformes, l'épiglotte et les deux amygdales palatines. Chacun est représenté par une petite cavité, relativement profonde et étroite, revêtue par un prolongement de la muqueuse et qui s'ouvre à la surface de la langue par un très petit orifice. Cette crypte épithéliale est entourée d'une masse globuleuse du tissu lymphoïde qui contient quelques follicules secondaires avec centres germinatifs. L'épithélium qui tapisse la cavité est un épithélium pavimenteux stratifié semblable à celui de la langue ; mais il est complètement infiltré de lymphocytes. Ceux-ci s'accumulent dans des sortes d'alvéoles formés par la disparition et le tassement des cellules épithéliales ; l'épithélium est ainsi ajouré, découpé comme une dentelle. Dans le fond de la crypte,

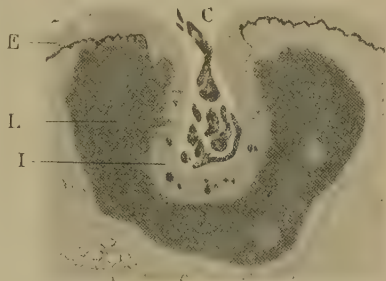


FIG. 402. — Homme de 23 ans. Coupe d'un follicule lingual.

E, épithélium lingual; — C, crypte du follicule; — L, tissu lymphoïde; — I, épithélium infiltré de lymphocytes. 25 diam.

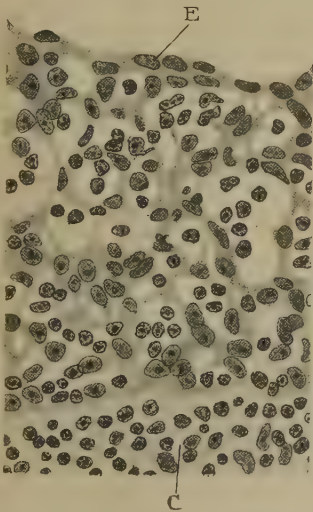


FIG. 403. — Follicule lingual. Fond de la crypte, montrant la structure du revêtement épithélial envahi par les lymphocytes.

E, noyaux des cellules épithéliales; — C, tissu conjonctif sous-épithélial infiltré de lymphocytes. 450 diam.

on voit déboucher le canal excréteur d'une glande muqueuse située plus profondément. Les glandes linguales postérieures s'ouvrent

aussi dans la lumière des cryptes folliculeuses; ces relations du tissu lymphoïde avec un canal glandulaire excréteur que nous retrouverons ailleurs, doivent retenir notre attention. On trouve, de plus, dans la muqueuse de la base de la langue, des nodules lymphoïdes solitaires, distincts des glandes folliculeuses.



FIG. 404. — Homme de 30 ans (supplicié). Amygdale palatine. Coupe verticale.

EP, épithélium de la muqueuse pharyngée; — C, crypte épithéliale formée par une dépression de la muqueuse; — Cg, centre germ natif d'un follicule; — L, nodule lymphoïde aberrant. 6 diam.

Les rapports intimes de l'épithélium et des lymphocytes que l'on voit dans les follicules linguaux se retrouvent semblables au milieu des amygdales palatines qui sont des cryptes folliculeuses plus grandes et surtout plus compliquées. Au point de vue de sa disposition anatomique, chaque amygdale palatine se présente, soit sous forme d'une crypte unique comme chez le lapin, soit plus souvent sous forme de cryptes multiples, agglomérées et ramifiées comme on le voit chez l'homme et beaucoup de mammifères (bœuf, mouton, porc, cheval, etc.). Chez le chien, il y a une crypte unique bordée par deux lèvres saillantes, dont l'une est plus épaisse et plus riche en tissu lymphoïde (1).

L'épithélium qui tapisse les cryptes épithéliales est infiltré de lymphocytes et transformé en une dentelle plus ou moins fine, sorte de réticulum épithélial qui sert de charpente aux lymphocytes et dans lequel ne pénètrent ni tissu conjonctif ni vaisseaux. Chez l'homme, les cryptes principales donnent des cryptes secondaires dont les ramifications sont souvent des fissures très étroites. Dans le fond de ces fissures, la surface de l'épithélium subit la transformation cornée; les cellules kératosées deviennent libres. Ces produits de l'évolution épi-

(1) Voir OPPER, *Lehrbuch der vergl. mikr. Anatomie*, III, 1900.



théliale se présentent aussi sous forme de globes épidermiques et de lamelles concentriques dans lesquelles on distingue encore des noyaux ; ils sont mélangés à des lymphocytes et à des leucocytes polynucléaires migrants. Ces phénomènes se voient aussi au niveau des autres cryptes lymphoïdes tapissées d'un épithélium pavimenteux, comme celles des follicules linguaux et de l'organe lymphoïde œsophagien des Oiseaux.

Dans le tissu lymphoïde qui infiltre la muqueuse, on trouve des centres germinatifs orientés plus ou moins régulièrement autour de la crypte. En dehors des centres clairs, le tissu lymphoïde est formé presque uniquement de lymphocytes. Il n'est pas rare, surtout dans les amygdales humaines hypertrophiées, de trouver un certain nombre de lymphocytes transformés en cellules plasmatiques (1). Quant à la transformation directe des lymphocytes en polynucléaires granuleux au niveau des amygdales, telle qu'elle a été admise par quelques auteurs (2) elle semble un phénomène absolument exceptionnel.

Dans l'œsophage des Mammifères, le tissu lymphoïde est peu abondant. Il est représenté par quelques amas diffus et par quelques nodules circonscrits dont les relations avec les conduits excréteurs des

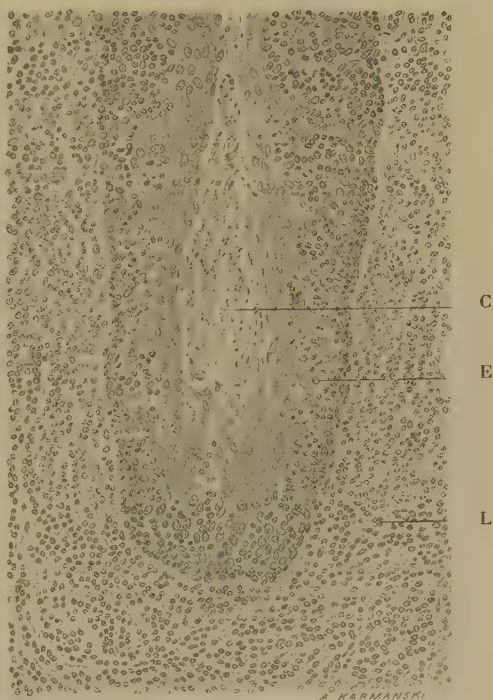


FIG. 405. — Chien de 2 mois. Amygdale. Coupe perpendiculaire à la surface de la muqueuse pharyngée.

C, fond d'une crypte amygdalienne remplie de débris de cellules épithéliales desquamées et de leucocytes ; — E, épithélium infiltré de lymphocytes (tissu lympho-épithélial) ; — L, tissu lymphoïde sous-épithélial 160 diam.

(1) Leur abondance exprime l'existence d'une réaction pathologique, mais elles peuvent exister à l'état normal. (Voir aussi GOSLAR, *Ziegler's Beiträge*, LVI, 1913, et RENN, *Ziegler's Beiträge*, LIII, 1912.)

(2) Voir ch. VI.

glandes ont été plusieurs fois signalées (1). Ces nodules sont rares chez l'homme.

La muqueuse de l'estomac contient des follicules lymphoïdes analogues à ceux de l'intestin ; leur nombre et leur distribution varient beaucoup suivant les espèces et même suivant les individus. Chez l'homme, on les trouve entre l'épithélium et la muscularis mucosæ ; ils sont disséminés dans le fond de l'estomac, mais ils existent surtout dans la région du pylore. Dans la muqueuse de l'estomac du porc, on

trouve des nodules lymphoïdes en rapport avec une petite crypte épithéliale dans laquelle s'ouvrent les canalicules de nombreuses glandes (2). Ces petites cryptes lympho-glandulaires sont donc assez comparables aux follicules linguaux.

Dans l'intestin, les nodules lymphoïdes circonscrits ou follicules, sont nombreux. Ils envahissent la muqueuse et la sous-muqueuse, refoulent l'épithélium, écartent les glandes et les villosités et forment des saillies bien reconnaissables à l'œil nu ; ces *follicules clos* contiennent le plus souvent un centre clair germinatif. Dans les *plaques de Peyer* qui, chez l'homme, sont

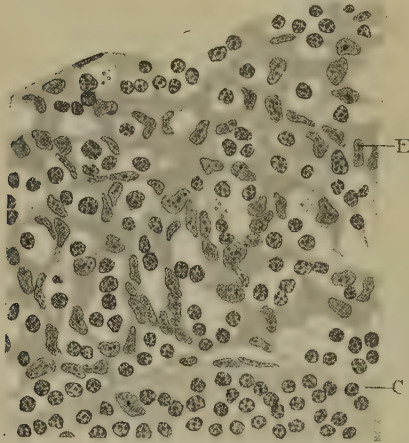


FIG. 406. — Amgydale du lapin. Modifications de l'épithélium.

E, épithélium infiltré de lymphocytes ; — C, tissu conjonctif sous-épithélial infiltré de lymphocytes. 450 diam.

surtout accumulées dans la dernière portion de l'intestin grêle et qu'on n'observe pas dans le gros intestin, l'infiltration lymphoïde s'étend sur une surface beaucoup plus grande. Le tissu lymphoïde est formé par une infiltration bien circonscrite qui, comme dans les follicules isolés, envahit chez l'homme la muqueuse et la sous-muqueuse, mais non la musculaire. L'épithélium s'enfonce sous forme de cryptes et il est pénétré par les lymphocytes qui s'y accumulent dans les logettes limitées par des cellules épithéliales très modifiées dans leur forme et qui se sont amincies, transformées en fuseaux, en piliers pour s'adapter à cet envahissement (3).

(1) DOBROWOLSKI, *Ziegler's Beiträge*, XVI, 1894 ; — OPPEL, *l. c.*

(2) MELADINI et PETTIT, *Réunion de la Soc. belge de Biologie*, 23 mai 1920 ; — ELLENBERGER und TRAUTMANN, *Grundriss der vergleichenden Histologie*, 5<sup>e</sup> éd., Berlin, 1921.

(3) RENAUT, *C. R. Ac. des sc.*, 30 juillet 1883, Pour l'anatomie comparée des plaques de Peyer, voir OPPEL, *Lehrbuch*.

Dans le gros intestin, les plaques de Peyer n'existent pas chez l'homme, mais les follicules clos sont nombreux et bien développés (1). Le tissu lymphoïde est surtout accumulé dans le cæcum et dans l'appendice vermiforme (2).

Dans l'appendice, le tissu lymphoïde envahit complètement la muqueuse ; la disposition générale est la même que dans les plaques de Peyer ; la muscularis est interrompue en bien des points par la présence des follicules qui sont très rapprochés les uns des autres et contiennent des centres germinatifs. Entre eux, on observe une infiltration lymphoïde diffuse. Les relations de ce tissu lymphoïde avec l'épithélium de revêtement sont les mêmes qu'au niveau des plaques de Peyer. La masse du follicule est située sous l'épithélium dans le tissu conjonctif de la muqueuse et de la sous-muqueuse qui forme sa trame ; dans les parties superficielles, les lymphocytes envahissent l'épithélium des cryptes.

On s'accorde généralement à considérer l'appendice des Mammifères comme un segment digestif en régression. Mais l'abondance avec laquelle le tissu lymphoïde y est accumulé permet de penser que l'organe s'est adapté à un nouveau rôle. Il existe, en effet, des animaux chez lesquels l'appendice est infiniment plus considérable que chez l'homme. L'énorme appendice du lapin, par exemple, représente par rapport au poids de l'individu, un organe lymphoïde cinquante fois plus important que celui de l'homme. Le tissu lymphoïde y est aussi disposé d'une manière beaucoup plus régulière. Sur une coupe transversale, on le voit formé par d'énormes follicules accolés les uns aux autres et envahissant toute l'épaisseur de la muqueuse et de la sous-muqueuse. Chaque follicule a la forme d'une gourde rétrécie dans son milieu (col) et constituée par une portion profonde volumineuse (renflement folliculaire, panse) reposant sur la tunique musculaire, et par une portion superficielle (tête) qui fait saillie dans un diverticule épithélial (calice). Au niveau

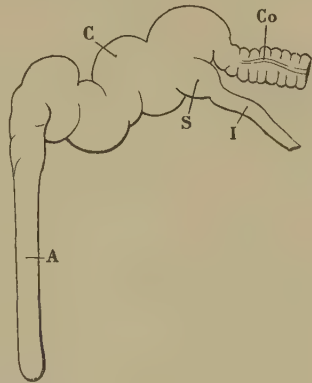


FIG. 407. — Région cæcale du tube digestif du lapin pour montrer la situation des organes lymphoïdes.

I, terminaison de l'iléon ; — S, sacculus rotundus ; — Co, colon ; — C, cæcum ; — A, appendice.

(1) Des plaques de Peyer existent dans le gros intestin de quelques mammifères.

(2) L'appendice vermiforme manque chez beaucoup de mammifères (chien, chat, cobaye, etc.),

du col, les follicules sont soudés les uns aux autres par des expansions latérales ou ailerons. Les portions superficielles de la tête contractent avec l'épithélium des rapports analogues à ceux que nous

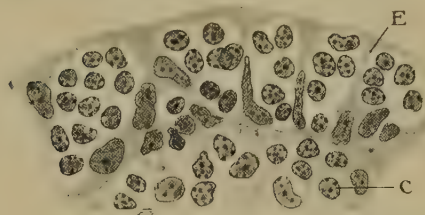


FIG. 408. — Appendice du lapin ; modifications de l'épithélium au niveau du tissu lymphoïde. E, épithélium infiltré ; C, tissu conjonctif sous-épithélial. 600 diam.

avons étudiés au niveau des plaques de Peyer. De chaque côté du renflement folliculaire, on aperçoit de larges sinus lymphatiques, semblables à ceux qu'on peut observer au niveau des follicules des plaques de Peyer, mais qui sont ici plus nettement visibles. Les follicules existent aussi en assez grand

nombre dans le cæcum du lapin ; ils sont surtout accumulés dans la paroi du *sacculus rotundus* situé au point où l'intestin grêle s'abouche dans le gros intestin, et dont la structure rappelle absolument celle de l'appendice.

Le tissu lymphoïde du tube digestif, chez l'homme et les Mammifères, est formé presque uniquement de lymphocytes, comme chez les Oiseaux. Dans les centres clairs germinatifs, on observe des cellules plus volumineuses, que nous décrirons plus en détail à propos des ganglions et dont les unes ont un protoplasma clair, à limites indistinctes et d'autres, bien limitées,



FIG. 409. — Enfant de 1 an. Plaque de Peyer de l'iléon. Injection vasculaire. Coupe longitudinale de l'intestin passant par un follicule.

F, follicule dont la tête fait saillie dans la cavité digestive et dont le renflement est embrassé par un cercle vasculaire ; — Vi, villosités intestinales ; — Ve, veines situées entre les follicules — Sm, sous-muqueuse ; — M, musculaire. 50 diam.

dont le corps cellulaire prend les couleurs basiques. A côté des figures de caryocinèse, on trouve, dans ces centres germinatifs, des figures de pynose. Autour des centres clairs, les lymphocytes sont petits, nombreux, serrés et régulièrement disposés. Plus en dehors, on peut trouver parfois des lymphocytes transformés en cellules plasmatiques.



Dans le tissu lymphoïde diffus qui sépare les follicules, dans l'intestin par exemple, il n'est pas rare de trouver des cellules volumineuses contenant des globules rouges phagocytés, du pigment sanguin, des débris nucléaires. On observe aussi des leucocytes polynucléaires diapédésés et des leucocytes éosinophiles. Ces derniers qui existent parfois en grande abondance, particulièrement chez les animaux sacrifiés en pleine digestion (1) ont un noyau polymorphe, ordinairement double comme les éosinophiles du sang ; il s'agit donc de leucocytes migrants. On observe parfois des leucocytes éosinophiles à noyau unique et arrondi. En laissant de côté les confusions possibles avec des cellules éosinophiles habituelles dont la coupe n'a intéressé qu'un des lobes ou dont le noyau est en pycnose, il reste que la transformation directe des lymphocytes en cellules éosinophiles, *in situ*, est possible ; ce fait a été démontré en d'autres objets (2) ; mais il est ici exceptionnel ; l'immense majorité des leucocytes éosinophiles des parois du tube digestif sont des leucocytes migrants et n'ont rien à voir avec des myélocytes.

Ce tissu lymphoïde est richement vascularisé ; dans les follicules, on peut injecter un réseau capillaire bien développé auquel aboutit une artériole. Le sang de ce réseau est repris par des veinules qui enveloppent le renflement folliculaire et se jettent dans des veines plus grosses situées entre les follicules. Ces veines, de même que les lymphatiques qu'on voit à côté d'elles, entraînent probablement dans la circulation générale, un certain nombre de lymphocytes.

**Développement du tissu lymphoïde du tube digestif.** — Le tissu lymphoïde du tube digestif se forme aux dépens du tissu conjonctif de la muqueuse ; son origine est mésenchymateuse et les premiers éléments s'y forment sur place, aux dépens des cellules conjonctives embryonnaires. Contrairement à ce qui a été soutenu par un très grand nombre d'auteurs (3), la migration ne joue ici qu'un rôle secondaire ; les premiers lymphocytes se forment *in situ* et se multiplient ensuite par mitose, dans les centres germinatifs et même en dehors d'eux. Leur évolution ultérieure en leucocytes polynucléaires ou en leucocytes éosinophiles est exceptionnelle (4) ;

(1) SIMON, Thèse, Paris, 1904. Voir aussi P. WEILL, *Archives d'An. micr.*, 1920.

(2) DOMINICI, *Folia hæmatologica*, VIII, 1909 ; — JOLLY, *Archives d'Anal. micr.*, 1915.

(3) GULLAND, *J. of Path. and Bact.*, II 1894 ; — STÖHR, *An. Anzeiger*, VI, 1891 ; *Virchow's Archiv*, XC VII, 1884.

(4) Contrairement à ce qu'a soutenu WEIDENREICH (voir ch. VI), les corpuscules salivaires ne sont pas des lymphocytes de l'amygdale, transformés, mais des leucocytes polynucléaires migrants, venus du sang, et qui existent déjà dans la salive des canaux excréteurs des glandes salivaires.

leur transformation en cellules plasmatiques, ordinairement discrète, est assez facile à constater, surtout dans les cas pathologiques. Quelques auteurs, avec *Retterer*, ont admis la participation de l'épithélium de revêtement à la formation du tissu lymphoïde du tube digestif. Ce qui a donné naissance à cette manière de voir, difficilement soutenable, ce sont les rapports de contiguïté du tissu lymphoïde avec les cryptes épithéliales, rapports parfois si intimes que l'épithélium est infiltré de lymphocytes. Mais ces relations s'expliquent autrement, comme nous le verrons plus loin. Dans les premières phases du développement des organes lymphoïdes du tube digestif, au niveau des amygdales par exemple, les cryptes épithéliales apparaissent parfois sous forme de bourgeons épithéliaux, fissurés seulement dans les portions les plus rapprochées de la lumière du canal alimentaire. L'infiltration lymphoïde débute dans les portions de la muqueuse qui sont en regard de ces bourgeons épithéliaux ; mais cette localisation est due à une intensité plus grande du développement et de la différenciation cellulaire en ces points, et non à la transformation du bourgeon épithélial en follicule.

La formation des cryptes épithéliales ou des bourgeons épithéliaux pleins précède toujours l'apparition des follicules lymphoïdes. Chez l'homme, l'amygdale palatine se forme au niveau d'une évagination de la poche branchiale située entre le 2<sup>e</sup> et le 3<sup>e</sup> arc pharyngien (1). Les bourgeons épithéliaux pleins apparaissent au 5<sup>e</sup> mois de la vie intra-utérine ; les cellules centrales du bourgeon se kératinisent, ensuite, d'où la formation des fissures et des cryptes. A ce moment, et jusqu'à la naissance, le tissu conjonctif de la muqueuse ne montre qu'une infiltration diffuse de cellules lymphoïdes. Ce n'est que pendant la première année de la vie qu'apparaissent les follicules véritables avec leurs centres germinatifs.

On observe des faits analogues dans le développement des plaques de Peyer et de l'appendice. L'infiltration lymphoïde de l'appendice n'apparaît guère, chez l'homme, qu'au 5<sup>e</sup> mois de la vie intra-utérine. Les follicules ne montrent leur complet développement et leurs centres germinatifs qu'au moment de la naissance ou un peu après (2). Au cours de ce développement, un certain nombre des glandes comprises dans le tissu lymphoïde, subissent une régression ; mais jamais les éléments épithéliaux de ces glandes ne se transforment en lymphocytes.

(1) STÖHR, *An. Anzeiger*, VI, 1891.

(2) STÖHR, *Archiv f. mikr. Anatomie*, LI, 1898 ; — RIBBERT, *Archiv f. path. Anatomie*, CXXXII, 1893.

Au cours de la vie, le tissu lymphoïde du tube digestif subit une évolution (1). Pendant les premières années, chez l'homme, il se développe d'une manière considérable; il est très abondant chez les enfants; puis, il subit ensuite une régression dont l'importance, l'époque et la rapidité varient beaucoup suivant les individus, mais qui débute en général aux environs de la puberté, vers l'âge de 15 ans. Ces phénomènes ont été bien observés pour l'amygdale pharyngée, les amygdales palatines, l'appendice. Nous en verrons l'importance à propos du thymus. Chez l'adulte, après 30 ans, ce tissu lymphoïde est beaucoup moins abondant que chez l'enfant.

**Tissu lymphoïde chez les Invertébrés.** — Avant de passer à la description des organes lymphoïdes et des tissus lymphoïdes spécialisés des Vertébrés, nous devons dire quelques mots du tissu lymphoïde qu'on rencontre chez les Invertébrés. Chez les Invertébrés, comme chez les Vertébrés, les leucocytes sont des cellules mésenchymateuses mobilisées. Chez beaucoup d'espèces, le renouvellement de ces cellules semble se faire par simple multiplication dans le sang, le liquide cavitaires ou le tissu conjonctif. C'est ainsi qu'on a observé des figures de mitose de cellules lymphoïdes libres dans le liquide coelomique des Oligochètes (*Lumbricus*), des Polychètes (*Glycera*), dans le sang des Aranéides (*Araneus diadematus*), des Scorpionides (*Buthus occitanus*), des Orthoptères (*Gryllus*, *Locusta*, etc.) (2), des Lamellibranches (*Unio*), des Gastéropodes (*Paludina*), etc. Quant aux figures d'amitose vraie, comprenant à la fois le noyau et le corps protoplasmique, elles sont exceptionnelles.

Dans beaucoup d'autres cas, on trouve, en différents points du mésenchyme, des groupes de cellules arrondies d'apparence lymphoïde, montrant des mitoses, et qui parfois acquièrent la valeur de véritables organes. Ces amas lymphoïdes sont assez répandus; mais les véritables organes lymphoïdes, à situation fixe, à rôle bien déterminé, sont encore rares et mal connus. Chez les Échinodermes, on ne connaît à ce sujet rien de certain. Il en est de même chez la plupart des Vers, où l'on ne connaît guère que l'organe lymphoïde pair des Péricètes, situé de chaque côté du vaisseau dorsal (3), les organes lymphoïdes néphridiens décrits chez les Terebelliens et chez quelques Hirudinées (4) et les amas lymphoïdes situés dans la paroi du vaisseau ventral et du vaisseau neuro-intestinal des Géphyriens.

On observe, par contre, chez les Arthropodes, des organes mieux déterminés. Chez les Crustacés décapodes, chez l'écrevisse en particulier, Cuénot a montré l'existence d'un organe lymphoïde situé sur les faces dorsales et latérales de l'estomac (5). Cet organe a été retrouvé aussi dans des familles voisines (Stomatopodes, Schizopodes) (6). Chez l'écrevisse, le tissu lymphoïde, ordinairement

(1) Voyez ch. xv et HELLMAN, *le Tissu lymphoïde du lapin aux différents âges*, Th. Upsala, 1914.

(2) D'après CUÉNOT (*Archives de Biologie*, XIV, 1896, p. 293), ces figures de mitose, chez *Gryllus domesticus*, augmenteraient de nombre après les saignées.

(3) SCHNEIDER, *Zeitschrift f. wiss. Zoologie*, LXI, 1896.

(4) CUÉNOT, *Arch. An. micr.*, 1897.

(5) CUÉNOT, *Archives de Biologie*, XIII, 1895.

(6) BRUNTZ, *Archives de Zool. exp.*, VII, 1907.

agminé autour de l'estomac en un organe unique, peut aussi se prolonger par de petits nodules disséminés dans le tissu conjonctif ventral de l'abdomen, aux environs des glandes génitales (1). Chez la Squille, il est formé par un amas de petits nodules situés dans le tissu conjonctif ventral des trois derniers anneaux thoraciques.

Ce tissu lymphoïde apparaît, au microscope, formé par des amas de cordons de cellules d'aspect lymphatique, contenus dans un tissu conjonctif réticulé. Ces cellules sont identiques aux leucocytes hyalins qu'on observe dans le sang. Leurs noyaux présentent des mitoses, parfois nombreuses, à côté desquelles on trouve fréquemment des noyaux en pycnose. L'association de ces figures de dégénérescence et de multiplication est fréquente dans les centres germinatifs du tissu lymphoïde des Vertébrés.

Ces amas lymphoïdes paraissent assez répandus chez les Crustacés, et on les a trouvés, en différents points du corps, chez les Amphipodes et les Isopodes.

Les organes lymphoïdes trouvés chez les Crustacés décapodes sont composés de cellules semblables, non différenciées ; elles ne fabriquent pas de leucocytes granuleux ; les substances pulvérulentes introduites chez l'animal ne s'y accumulent pas ; ce ne sont pas des organes phagocytaires.

Chez les Arachnides, les Myriapodes, les Insectes, on trouve au contraire, chez certaines espèces, des organes lymphoïdes qui jouent en même temps le rôle d'organes phagocytaires ; ils servent au renouvellement des leucocytes, et comme la rate chez les Vertébrés, ils retiennent les substances pulvérulentes apportées par la circulation sanguine. Il en est ainsi de la glande de Blanchard des scorpions (2) et des amas lymphoïdes de la scolopendre (3). Chez certains insectes, chez les Grillons, les Acridiens, les Forficules (4), il existe aussi de pareils organes. Chez les Grillons, ils sont disposés par paires, de chaque côté du cœur, dans les premiers segments abdominaux. Ils présentent aussi une disposition segmentaire chez les Acridiens et les Forficules. Ils paraissent servir à renouveler les leucocytes en même temps qu'ils retiennent les corps étrangers pulvérulents qu'on a injectés dans le corps de l'animal.

Chez les Mollusques, les organes lymphoïdes sont assez rares : la glande sanguine des Doridiens paraît être un organe phagocytaire plutôt qu'un organe formateur de lymphocytes. Par contre, les corps blancs des Céphalopodes (5), situés dans l'orbite, entre le globe oculaire et le ganglion optique, ont, par l'aspect de leurs cellules, par la présence de mitoses, les caractères de véritables organes lymphoïdes. On ne connaît pas encore d'une manière certaine d'organes lymphoïdes chez les Tuniciers et les Leptocardiens.

Le renouvellement des leucocytes se fait donc, chez les Invertébrés, soit par la multiplication *in situ* de cellules libres, dans le liquide sanguin, ou dans le liquide cavitaire, soit par la multiplication de cellules lymphoïdes différenciées dans le tissu conjonctif. Les cellules lymphoïdes sont des cellules mésenchymateuses libérées de leurs connexions, différenciées et mobilisées, comme chez les Vertébrés. Parfois,

(1) KOLLMANN, Th. Paris, 1908 et *Soc. de Biologie*, 7 mai 1921.

(2) KOWALEWSKY, *Bull. Ac. sc. St-Petersbourg*, XIII, 1893-94.

(3) DUBOSCQ, *Archives de Zool. exp.*, 1898 ; — KOWALEWSKY, *Arch. Zool. exp.*, 1895.

(4) KOWALEWSKY, *Bull. Ac. sc. St-Petersbourg*, XIII, 1893 ; — CUÉNOT, *Archives de Biologie*, XIV, 1896.

(5) CUÉNOT, *l. c.*, 1897 ; — KOLLMANN, *l. c.*, 1908 ; — FAUSSEK, *Mém. Ac. sc. St-Petersbourg*, XLI, 1893.



les foyers de formation, au sein du mésenchyme, ont l'importance et la fixité de véritables petits organes. Ces foyers donnent en général des lymphocytes ; à part des cas rares (Scorpionides), la différenciation des cellules hyalines en leucocytes granuleux se fait en dehors de ces organes. Le stade d'évolution de ces cellules sont du reste dans bien des cas beaucoup moins faciles à déterminer que chez les Vertébrés. Quant à l'origine des hématies qu'on observe chez un certain nombre d'Annélides et de Mollusques, elle est absolument inconnue. On n'a pas encore mis en évidence, dans les tissus de ces animaux, de cellules mères des globules rouges, analogues aux mégaklastes et aux érythroblastes des Vertébrés, et capables de relier ces hématies aux cellules lymphoïdes. Enfin, chez un grand nombre d'Invertébrés, le mésenchyme, les liquides interstitiels et même le sang contiennent à côté de leucocytes hyalins et granuleux, des cellules libres, souvent plus volumineuses, dont le protoplasma porte de gros grains ou sphérules, de réactions variées, parfois d'apparence pigmentaire, souvent beaucoup moins résistants que les granulations des leucocytes, et qui paraissent être des substances de réserve. Elles ressemblent parfois aux mastzelles du tissu conjonctif des Vertébrés.

Chez les Plathelminthes, et en particulier chez les Turbellariés qui ne possèdent ni sang, ni système vasculaire, ni coelome, le mésenchyme contient des cellules libres, arrondies, qui sont comparables aux cellules lymphoïdes indifférentes du mésenchyme embryonnaire des Vertébrés ; il contient aussi parfois des lymphocytes et des cellules portant des granulations dont les réactions sont voisines de celles des granulations acidophiles des Vertébrés (1).

Un certain nombre des organes lymphoïdes qu'on trouve chez les Invertébrés sont capables, en outre de leur fonction formatrice de leucocytes, d'arrêter les corps étrangers, comme le font chez les Vertébrés, la rate, la moelle osseuse et les ganglions lymphatiques. Ce sont des filtres pour les liquides sanguins et interstitiels. Leurs cellules ont un pouvoir phagocytaire qui ressemble à celui des cellules des sinus des ganglions lymphatiques et des macrophages de la rate des Vertébrés.

A côté de ces organes à rôle phagocytaire, qui purifient le liquide sanguin de ses éléments dégénérés, de ses corps étrangers et de ses déchets solides, on a décrit, chez les Invertébrés, des organes lymphoïdes ayant, comme le rein, une fonction d'excrétion. Lorsqu'on injecte dans l'animal, une substance colorante soluble, comme le carmin ammoniacal, on retrouve ensuite le carmin dans les cellules de ces organes, soit précipité à l'état de grains, soit fixé sur les grains et dans les vacuoles. A côté de néphro-phagocytes libres (2), on a donc décrit des néphrocytes et néphrophagocytes isolés dans le tissu conjonctif, ou agminés en groupes cellulaires. Peut-être, certains organes lymphoïdes seraient-ils capables de fonctionner à la fois comme foyers de formation de lymphocytes et comme organes excréteurs clos ; mais c'est là une question encore mal connue.

(1) M. PRENANT, *Archives de Morphologie*, 1922.

(2) Voir ch. V et VII.

## CHAPITRE XII

### MOELLE OSSEUSE

La cavité diaphysaire des os longs, les cavités plus petites de la substance spongieuse des os courts contiennent une substance molle, pulpeuse, c'est la moelle osseuse. Cette substance se présente, à l'œil nu, suivant les cas, sous des aspects bien différents. Tantôt c'est une pulpe rouge, plus ou moins fluide, ou rappelant la consistance du sang coagulé, c'est la moelle rouge; tantôt c'est une substance jaune, ayant l'apparence de la graisse, dont elle est formée en grande partie : la moelle jaune. Entre ces deux aspects tranchés, il existe des intermédiaires. La moelle peut enfin, dans des cas plus rares, se présenter sous d'autres apparences : moelle muqueuse, moelle gélatineuse, moelle fibreuse.

La moelle rouge doit sa couleur à sa riche vascularisation et aux nombreux globules rouges qu'elle contient. C'est un tissu qui participe d'une manière extrêmement active à l'hématopoïèse. Elle est constituée surtout par des cellules lymphoïdes; aussi l'appelle-t-on souvent, avec raison, moelle lymphoïde. Le nom de moelle fœtale, qui lui est souvent appliqué, est une dénomination moins juste. En effet, si chez l'homme adulte et beaucoup de mammifères, la moelle diaphysaire est une moelle adipeuse, il existe, cependant, une grande quantité de moelle rouge dans la substance spongieuse des os du tronc, corps vertébraux, côtes, sternum, etc. De plus, chez certains mammifères (cobaye, rat, lapin), le canal des os longs renferme de la moelle rouge, active, pendant une grande partie de la vie.

La moelle jaune ne contient qu'un petit nombre de cellules sanguines; elle est formée presque entièrement de cellules adipeuses et constitue une réserve de graisse. Elle peut, toutefois, et très rapidement, sous l'influence de facteurs que nous étudierons, prendre une

part active à l'hématopoïèse en se transformant plus ou moins complètement en moelle rouge.

La moelle occupe dans l'os tout l'espace qui n'est pas pris par le tissu osseux lui-même. Pénétrant dans toutes ses cavités, et jusque dans les canaux de Havers, elle lui apporte des vaisseaux et des nerfs et constitue pour lui une substance nourricière. Elle prend une part active à la formation du tissu osseux et à tous les phénomènes qui modifient continuellement la structure de l'os. Elle constitue, enfin, pour l'organisme, une réserve de graisse et une réserve de cellules sanguines.

### **Technique. Répartition de la moelle rouge et de la moelle jaune.**

— Pour prendre une bonne idée de l'aspect et de la distribution de la moelle, on isole complètement des parties molles un os diaphysaire, le fémur ou l'humérus par exemple, et, appliquant sur lui, suivant son axe, la lame d'un fort couteau, on le fend, à coups de marteau, dans toute sa longueur. On aperçoit le canal diaphysaire, rempli d'une pulpe rouge ou jaune suivant les cas, tandis que dans chaque alvéole du tissu spongieux on trouve, soit de la graisse fluide, soit de petites masses de moelle rouge, qu'on peut faire sourdre comme un liquide épais, rougeâtre, en plaçant la tête de l'os dans un étai.

Chez l'homme adulte, le canal diaphysaire des os longs contient presque toujours de la moelle jaune chez les individus qui ont succombé à une mort violente ; mais on trouve toujours une moelle rouge abondante dans le sternum, les côtes et les corps vertébraux. Dans les épiphyses supérieures de l'humérus et du fémur, la moelle reste longtemps rouge ; mais elle prend, avec l'âge, l'aspect et la structure de la moelle grasseuse. La partie distale du fémur et de l'humérus, les os de la jambe et de l'avant-bras, les os courts des extrémités, métatarsiens, métacarpiens et phalanges, contiennent presque toujours, chez l'adulte, de la moelle adipeuse ou fibreuse.

Chez les enfants, pendant les deux premières années de la vie, le canal diaphysaire du fémur et de l'humérus est incomplètement formé ; il est encore rempli aux extrémités par un tissu spongieux à mailles allongées, plus ou moins raréfié, le tissu réticulaire, qui contient, comme le canal, de la moelle rouge. Chez les vieillards, alors que tous les os des membres ne contiennent plus que de la moelle adipeuse, on trouve encore, constamment, une moelle rouge, lymphoïde, dans le sternum et les corps vertébraux.

Chez le chien, suivant l'âge et les conditions de vie de l'animal, on peut trouver dans la diaphyse fémorale, soit une moelle rouge riche en graisse, soit plus souvent une moelle franchement adipeuse contenant encore des cellules sanguines à la périphérie. L'humérus est, en général, conformé comme le fémur ; le tibia et le péroné, le radius et le cubitus contiennent, au contraire, toujours, une moelle grasseuse assez fluide.

Chez le bœuf, le porc, le mouton, c'est toujours une moelle adipeuse que l'on trouve dans le canal des os longs. Cette moelle grasseuse pure contient, du reste, toujours, des cellules sanguines, tout à fait à la périphérie, contre la paroi du canal diaphysaire ; c'est de cette mince couche lymphoïde, très raréfiée, que part la régénération quand la moelle adipeuse se transforme en moelle rouge. L'aspect

et la consistance de la moelle adipeuse sont, du reste, très variables suivant les espèces ; on la trouve tantôt solide (bœuf), tantôt molle, jaune, rappelant l'aspect du pannicule adipeux (homme), tantôt fluide (chien).

Chez les Rongeurs, qui sont les objets habituels de nos expériences, la moelle qu'on trouve dans les diaphyses est une moelle lymphoïde. Chez le cobaye et chez le rat, c'est une pulpe rouge foncé, compacte, qu'il est facile d'énucléer lorsque l'os a été fendu dans sa longueur avec un couteau. Cette pulpe rouge est le type d'une moelle lymphoïde pure ; elle ne contient que très peu de cellules adipeuses ; elle semble persister telle pendant toute la vie. Chez le lapin, la diaphyse du fémur et celle de l'humérus contiennent aussi une moelle lymphoïde ; mais elle est très riche en tissu adipeux ; aussi n'est-elle pas toujours franchement rouge, comme celle du cobaye et du rat, mais souvent rosée, violacée. La proportion de graisse varie avec l'âge ; il y a aussi des différences individuelles, auxquelles il faut toujours penser lorsqu'on apprécie le résultat des expériences.

En dissociant avec des aiguilles, dans une goutte d'alcool au tiers ou d'acide chromique à 1 p. 1.000, un petit fragment de moelle rouge de cobaye, on constate que cette moelle se laisse dissocier avec la plus grande facilité, comme si elle n'était formée que de cellules agglutinées presque sans charpente. Au microscope, en effet, on n'aperçoit dans la préparation, à côté d'hématies, que des cellules rondes incolores, en général plus grosses que les leucocytes du sang et dont beaucoup ont le protoplasma rempli de granulations réfringentes. Mais, pour obtenir des renseignements convenables sur ces éléments, il faut s'adresser à d'autres méthodes.

**Méthode des empreintes sur lame.** — Cette méthode, qu'il ne faut pas confondre avec les frottis, est due à Malassez (1). On touche doucement la lame porte-objet avec un fragment de moelle ; ce contact dépose sur la lame une partie des cellules que contient le fragment de moelle. On fait agir immédiatement le réactif fixateur. On exposera la lame aux vapeurs osmiques pendant 30 à 60 secondes, en veillant à éviter la dessiccation. Le sublimé saturé, les mélanges chromosmiques contenant une très petite proportion d'acide acétique, les mélanges de Dominici et de Helly seront utilisés avec profit. Un contact de dix minutes suffit en général. Après coloration et lavage, ces préparations sont déshydratées et montées au baume ou à la résine dammare (2).

**Méthode des coupes.** — Avec la méthode des empreintes, les éléments lymphatiques de la moelle peuvent être bien observés, mais isolément ; les coupes sont indispensables pour étudier la répartition des cellules. Il est facile de recueillir avec un scalpel un petit fragment de la moelle diaphysaire et de l'immerger dans un réactif fixateur. Les mélanges bichromate-sublimé-formol, sublimé iodé-formol et leurs variantes (v. ch. 1) sont ici les meilleurs fixateurs. Quelques heures suffisent pour de très petits fragments ; on lave à l'eau distillée, puis dans l'alcool iodé et on fait l'inclusion dans la celloïdine ou la paraffine (v. ch. 1).

Les petits fragments de moelle lymphoïde recueillis dans le fémur du cobaye sectionné au couteau peuvent être bien orientés. Chez le lapin également, une section oblique du fémur au couteau permettra souvent d'isoler un cylindre de

(1) MALASSEZ, *Archives de physiologie*, 1882.

(2) Voir ch. 1.



moelle intact sur une longueur de 1 ou 2 centimètres. La moelle du lapin n'est pas adhérente aux parois du canal diaphysaire et il est très facile de la dégager. D'une manière générale, il vaut mieux ne pas employer la scie qui a l'inconvénient d'apporter dans la moelle une poussière osseuse; cependant il est des cas où elle est utile. Chez le lapin, par deux traits de scie transversaux pratiqués avec une scie à métaux dans la diaphyse fémorale, on isole un segment de fémur de 1 centimètre environ; il est très facile de repousser avec une petite tige de bois par des pressions douces, le cylindre de moelle qui s'y trouve contenu et de l'en faire sortir. Dans ce cylindre, après fixation, on taille avec un rasoir bien tranchant un segment plus petit.

Dans les autopsies humaines, la moelle rouge du sternum des côtes et des corps vertébraux permettra d'obtenir de très bonnes préparations par empreinte; mais il est indispensable d'examiner l'état des diaphyses. L'humérus et le fémur seront examinés de préférence, parce que c'est par l'extrémité supérieure de ces os que commence la transformation de la moelle adipeuse en moelle rouge. Si l'on peut enlever ces os entiers, on les fendra suivant leur longueur, comme nous l'avons indiqué, pour apprécier l'état de la moelle dans toute l'étendue du canal médullaire et dans les épiphyses. Si on est obligé de limiter les délabrements, par deux traits de scie on isolera un court segment osseux de quelques centimètres, dont on dégagera ensuite la moelle au scalpel.

Pour étudier l'histogénèse de la moelle, les os longs d'embryons un peu avancés de mammifères seront de bons objets. Chez l'homme, on choisira des fœtus de 3 à 5 mois. Du reste, il faut se rappeler que les différents os ne sont pas tous, au même moment, dans le même état de développement. Sur des individus dont les os longs sont à des phases déjà avancées de l'histogénèse, on pourra trouver dans les os courts des membres, métatarsiens et métacarpiens, des objets favorables. De très petits os, appartenant à des embryons peu volumineux, peuvent être fixés entiers. Les plus gros seront fendus avec un fort scalpel suivant leur axe.

S'il s'agit de très petits os au début de l'ossification, ou appartenant à de petits embryons, on peut se dispenser de décalcifier. Pour décalcifier, on immerge la pièce déjà fixée, soit dans l'acide chromique à 2 p. 1.000, soit dans une solution aqueuse saturée d'acide picrique à laquelle on ajoute 2 p. 400 d'acide azotique, soit tout simplement dans de l'alcool à 70° auquel on ajoute 2 p. 400 d'acide azotique; on lave ensuite dans de l'alcool à 70° chargé de carbonate de lithine. L'inclusion de choix est la celloïdine. On peut ne décalcifier qu'après l'inclusion; dans ce cas, on plonge le bloc dans de l'alcool à 70° auquel on ajoute 2 p. 400 d'acide azotique; puis on l'immerge dans une solution alunée à 5 p. 400, puis dans l'eau courante.

La décalcification n'altère en rien les structures bien fixées et ne gêne pas les colorations. Les coupes sont faites avec le microtome à glissière et pratiquées transversalement et aussi suivant l'axe de l'os, afin d'avoir dans une même coupe les différentes phases de la formation de la moelle.

Les méthodes que nous venons d'indiquer pour étudier l'histogénèse de la moelle dans les os embryonnaires seront aussi celles qu'on emploiera chaque fois qu'on voudra pratiquer des coupes d'ensemble dans de l'os spongieux, qu'il s'agisse des épiphyses, du sternum, des côtes, des corps vertébraux, des os du crâne, etc.

## STRUCTURE DE LA MOELLE OSSEUSE

Nous prendrons pour base de notre description la moelle rouge que l'on trouve dans les diaphyses des Rongeurs, dans les os longs de

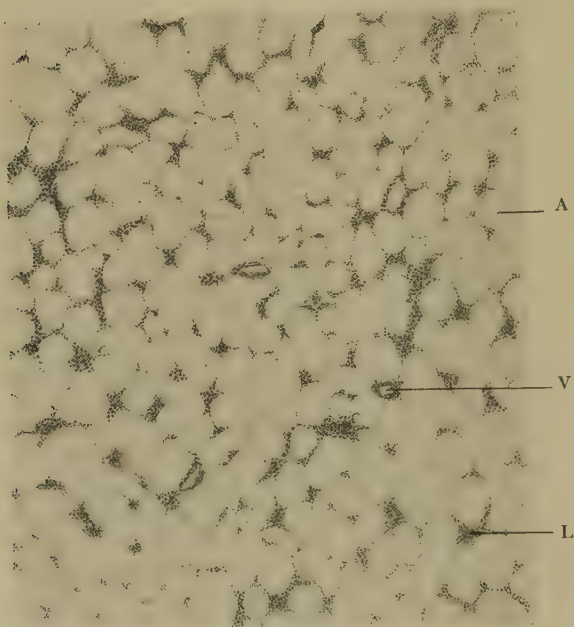


FIG. 410. — Homme de 21 ans. Extrémité supérieure de la diaphyse fémorale. Coupe de la moelle osseuse.

A, cellules adipeuses; — V, vaisseau sanguin; — L, amas lymphoïdes. 100 diam.

jeunes enfants pendant les deux premières années, et dans les épiphyses et les os spongieux chez les individus plus âgés.

La moelle rouge du fémur du cobaye convient très bien pour les préparations par empreinte, parce qu'elle est très pauvre en cellules adipeuses. La moelle du fémur du lapin permet d'obtenir facilement des coupes transversales bien orientées : on y voit les cellules lymphoïdes réparties par groupes irrégulièrement distribués et séparés par du tissu

adipeux. Ces groupes cellulaires sont en général moins serrés dans le centre de la moelle, tandis qu'à la périphérie, ils confluent souvent pour former une couche corticale peu épaisse. Ils renferment des éléments très variés, dont beaucoup ressemblent aux leucocytes du sang.

**Myélocytes et myéloblastes.** — Ce sont des cellules lymphoïdes plus grosses que les lymphocytes et que les leucocytes du sang et dont la présence, en grand nombre, permet de distinguer immédiatement le tissu médullaire du tissu des ganglions et des autres organes lymphoïdes. Leur noyau est volumineux, arrondi, ovalaire ou réniforme, peu riche en chromatine. Leur protoplasma est tantôt homogène, tantôt porteur de granulations réfringentes.

Les myélocytes non granuleux sont les *myéloblastes*. Ils se distinguent facilement par l'affinité très nette de leur protoplasma pour les couleurs nucléaires et en particulier pour les bleus basiques, dont ils prennent la teinte sans métachromasie. Cette affinité n'est bien nette qu'après les fixations sans acide acétique et en particulier après l'action des mélanges au sublimé iodé et au bichromate-formol. Le noyau arrondi ou ovalaire occupe une grande étendue de la cel-

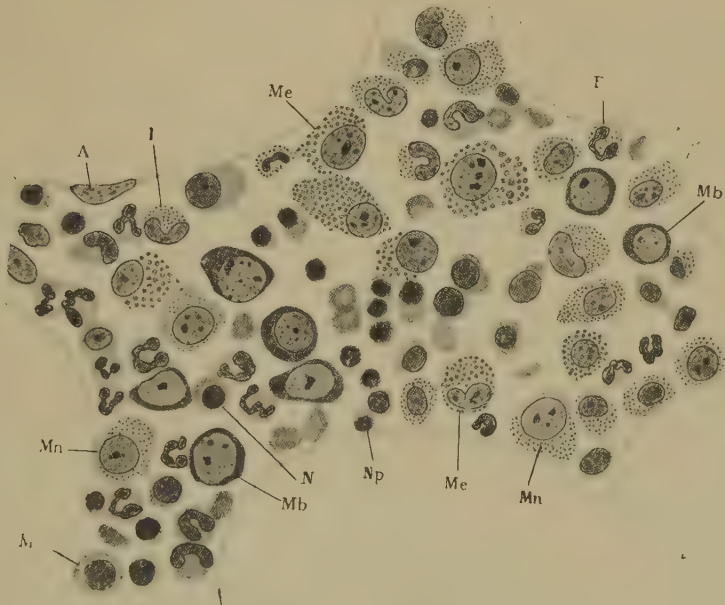


FIG. 411. — Homme de 21 ans. Coupe de la moelle de l'extrémité supérieure du fémur. Un des amas lymphoïdes représenté dans la figure précédente. Bichromate-sublimé iodé. Éosine-orange-toluidine.

*Mb*, myéloblastes; — *Mn*, myélocytes à granulations neutrophiles; — *Me*, myélocytes à granulations éosinophiles; — *P*, leucocyte polynucléaire; — *I*, forme intermédiaire aux myélocytes neutrophiles et aux polynucléaires (métamyélocyte); — *M*, mégakoblaste; — *N*, normoblaste; *Np*, normoblaste à noyau pyknotique; — *A*, noyau d'une cellule adipeuse. 940 diam.

lule; il est vésiculeux et la chromatine y est ordinairement rassemblée en un, deux ou plusieurs masses ayant souvent les réactions de l'oxychromatine, et se colorant en rougeâtre dans les colorations combinées éosine-bleu. Cette réaction est particulièrement nette quand il n'existe qu'une seule masse centrale de chromatine qui a alors la valeur d'un véritable nucléole. Dans certaines de ces cellules, le noyau montre un réseau délicat formé de filaments colorables par les couleurs plasmatiques et supportant des grains très fins de basichromatine.

Ces myéloblastes sont absolument semblables aux grosses cellules lymphoïdes que nous avons étudiées dans le tissu conjonctif de l'em-

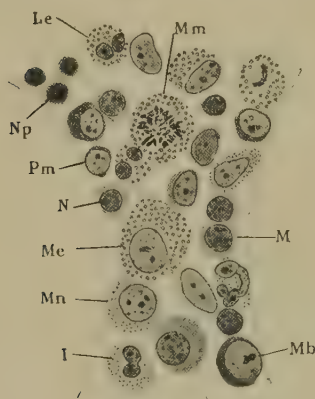


FIG. 412. — Homme. Coupe de la moelle fémorale.

Mb, Myéloblaste; — Mn, myélocyte à granulations neutrophiles; — Me, myélocyte à granulations éosinophiles; — Mm, myélocyte éosinophile en mitose; — L, leucocyte éosinophile; — I, myélocyte neutrophile se transformant en polynucléaire; — Pm, petit myéloblaste; — M, mégaloblaste; — N, normoblaste; — Np, normoblaste à noyau pycnotique. 940 diam.

bryon et qui donnent naissance à des lymphocytes. Elles rappellent aussi certaines des cellules que l'on trouve dans les centres germinatifs des ganglions et de la rate. Ce sont en effet des *cellules lymphoïdes germinatives* ou indifférentes qui par différenciation sont capables de former d'autres types cellulaires (1). Dans la même moelle, on en trouve de dimensions différentes. La plupart sont volumineuses, mais d'autres se rapprochent des dimensions des lymphocytes. Les plus grosses montrent très fréquemment des figures de division indirecte; elles se multiplient donc avec activité. De plus, on aperçoit, dans le protoplasma de quelques-unes, de fines et rares granulations acido-

philes qui semblent ainsi y prendre naissance par différenciation progressive.

Les *myélocytes granuleux* (2) se distinguent des précédents par la présence de nombreuses granulations réfringentes dans le cytoplasme.

Le noyau est volumineux, ovalaire ou réniforme; il peut contenir un ou plusieurs nucléoles; mais le plus souvent, il possède un réticulum délicat, plus apparent que dans les myéloblastes et supportant de petites masses irrégulières de chromatine. Le diamètre de la



FIG. 413. — Homme de 21 ans. Moelle osseuse. Mélange sublimé iodé-formol. Coupe. Éosine-orange-toluidine. Deux myéloblastes. 1.500 diam.

(1) Aussi les a-t-on appelées encore *myélogonies*. Certains auteurs réservent le nom de myéloblastes aux plus petites de ces cellules, dont le protoplasma a moins d'affinité pour les couleurs basiques. Ces éléments, peu nombreux dans la moelle normale, correspondent aux *leucoblastes* de la leucémie aiguë (cellule souche, lymphoïdocyte). Les *myélocytes basophiles* de Dominici (ou myélocytes ortho-basophiles pour les distinguer des myélocytes-mastzelles) sont des myéloblastes de grande taille et bien caractérisés.

(2) Appelés quelquefois simplement *myélocytes*. Certains auteurs donnent le nom de *promyélocytes* aux myéloblastes et appellent *métamyélocytes* les myélocytes à noyau incurvé, sans nucléole, formes intermédiaires aux myélocytes granuleux et aux leucocytes granuleux.



plupart de ces cellules dépasse la taille des leucocytes du sang, mais il existe aussi des myélocytes granuleux plus petits.

Les myélocytes granuleux présentent des figures de mitoses nombreuses et faciles à voir (1). Pendant la phase de séparation des étoiles-filles, les grains cytoplasmiques sont alignés régulièrement suivant

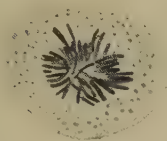


FIG. 415. — Homme. Moelle osseuse fémorale. Mitose d'un myélocyte neutrophile. 1.500 diam.

la direction des filaments du fuseau. Peu après, les granulations se séparent en deux groupes, accompagnant chaque noyau-fille



FIG. 414. — Homme. Moelle osseuse du fémur. Mitose d'un myéloblaste. 1.500 diam.

et laissant entre eux une bande de protoplasma homogène où s'effectue la séparation des deux cellules nouvelles; c'est après seulement que les granulations regagnent les pôles de chaque cellule.

L'aspect, les dimensions et les réactions des granulations contenues dans les myélocytes varient suivant qu'on s'adresse à telle ou telle espèce animale, et pour une espèce animale donnée, il y a plusieurs sortes de myélocytes granuleux. Nous avons déjà parlé de ces différences à propos des leucocytes (v. ch. v). Les myélocytes granuleux sont en effet les cellules-mères des leucocytes granuleux. Ainsi, chez l'homme, on trouve des myélocytes granuleux dont les granulations sont volumineuses, réfringentes, franchement acidophiles comme celles des leucocytes éosinophiles du sang, et d'autres myélocytes dont les granulations beaucoup plus fines, moins réfringentes, faiblement acido-

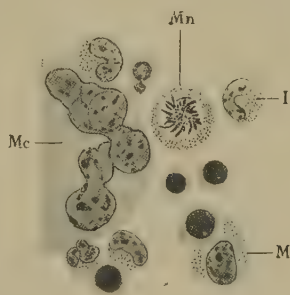


FIG. 416. — Homme. Coupe de la moelle fémorale.

Mc, mégacaryocyte; — M, myélocyte à granulations neutrophiles — Mn, myélocyte neutrophile en mitose; — I, forme intermédiaire aux myélocytes neutrophiles et aux polynucléaires (métamyélocyte neutrophile). 40 diam.

philes ou neutrophiles ressemblent à celles des leucocytes polynucléaires. Des faits analogues se voient chez le lapin et le cobaye, qui possèdent des myélocytes à granulations éosinophiles ( $\alpha$ ) et des myélocytes à fines granulations acidophiles ( $\beta$ ) respectivement semblables à celles des deux variétés de leucocytes granuleux du sang (2). Chez les Mammifères et chez l'homme, on ne trouve qu'une seule

(1) JOLLY, *Archives d'an. micr.*, III, 1900.

(2) Il est possible que chez le lapin et le cobaye, une forme unique de myélocytes granuleux puisse donner naissance aux deux variétés de leucocytes granuleux.

variété de granulations dans un myélocyte (1). Les myélocytes granuleux naissent souvent de la division de cellules semblables ; mais ils peuvent aussi prendre naissance par différenciation d'un myéloblaste : on trouve en effet des myélocytes basophiles dans lesquels se trouvent éparées de fines granulations acidophiles. Au moment où ils prennent naissance dans le protoplasma, ces grains ont une affinité acidophile moins grande. Les granulations subissent donc une évolution, une maturation progressive. Cette évolution se poursuit pendant la transformation du myélocyte

Fig. 417. — Homme. Moelle fémorale. Myélocyte éosinophile en mitose. 1.500 diam.

en leucocyte. Ainsi, chez l'homme, les granulations neutrophiles des myélocytes ont en général une affinité moindre pour les couleurs acides que les granulations des leucocytes polynucléaires. Cette évolution est beaucoup plus frappante chez les Oiseaux et les Reptiles : les granulations éosinophiles des leucocytes ont



Fig. 419.

Fig. 419. — Cheval. Moelle du sternum. Myélocyte à granulations éosinophiles. 750 diam.



Fig. 420

Fig. 420. — Cheval. Sang d'une veine auriculaire. Leucocyte à granulations éosinophiles. 750 diam.

une forme cristalloïde et des réactions acidophiles très vives tandis que dans les myélocytes granuleux,

les grains sont arrondis et ont une affinité moins énergique pour les couleurs acides (2). Dans beaucoup d'autres cas, la ressemblance des grains des myélocytes et des leucocytes saute aux yeux : il en est ainsi chez le cheval par exemple,

chez qui les myélocytes éosinophiles ont des granulations énormes, comme les leucocytes. Chez le cobaye, il existe dans la moelle, des myélocytes dont les granulations spéciales, basophiles, en grain de

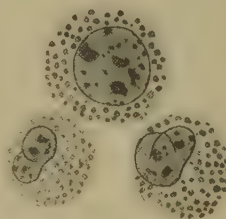


Fig. 418. — Homme ; moelle fémorale. Myélocytes à granulations éosinophiles. En haut forme typique ; au-dessous, cellules plus petites dont le noyau est en train de se transformer (formes de passage, métamyélocytes). 1.500 diam.

(1) Chez quelques animaux, on a signalé des exemples particuliers de granulations diverses ayant des affinités tinctoriales différentes, dans la même cellule ; mais ces cas sont exceptionnels. Chez les Mammifères et chez l'homme, les différences tinctoriales qu'on peut trouver entre les granulations s'expliquent le plus souvent par les conditions de la technique et par la maturation progressive des grains. Il n'est pas impossible non plus que dans un leucocyte, aux granulations caractéristiques et fixes, s'ajoutent des grains de sécrétion divers.

(2) Leur solubilité se modifie aussi au cours de cette évolution (KOLLMANN, voir ch. v).

blé, ont le même aspect et les mêmes réactions que dans les leucocytes analogues qu'on trouve dans le sang.

On peut donc conclure qu'il existe dans la moelle plusieurs espèces de myélocytes granuleux donnant chacune un leucocyte différent. On trouve tous les intermédiaires entre le noyau arrondi ou incurvé d'un petit myélocyte granuleux et le noyau polymorphe d'un leucocyte porteur des mêmes granulations. Il existe ainsi chez l'homme un myélocyte éosinophile donnant un leucocyte éosinophile à noyau bilobé et un myélocyte à fines granulations oxyphiles (myélocyte neutrophile) donnant un leucocyte polynucléaire. On trouve aussi des myélocytes à granulations basophiles (mastzelles).

**Leucocytes.** — On trouve, dans la moelle rouge, de nombreux leucocytes à noyau polymorphe semblables à ceux du sang : chez l'homme, des polynucléaires finement granuleux et des éosinophiles à noyau géminé ; chez le lapin et le cobaye, des polynucléaires à granulations amphophiles et des éosinophiles, etc. Ces éléments ne diffèrent pas de ceux qu'on voit dans le sang. Ils prennent naissance aux dépens des myélocytes granuleux. Ils ne sont plus capables de subir la mitose ; ce sont des éléments mûrs, dont l'évolution est achevée et la forme fixée.

**Lymphocytes et plasmocytes.** — La moelle rouge de l'homme et de la plupart des mammifères contient des lymphocytes semblables à ceux du sang. Cette variété de leucocytes appartient donc bien à la moelle osseuse ; mais le plus souvent, elle est masquée par les autres formes cellulaires spéciales à la moelle et plus nombreuses. Cependant, chez certains animaux, chez les Oiseaux par exemple, il existe de véritables foyers de petites cellules lymphoïdes dans la moelle rouge. Pendant l'histogenèse et dans certaines conditions expérimentales ou pathologiques, les relations des lymphocytes avec les myéloblastes apparaissent fort nettement. On trouve toujours dans la moelle un certain nombre de plasmocytes qui proviennent de la transformation de lymphocytes et qui sont souvent groupés autour des vaisseaux.

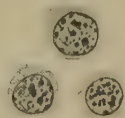


FIG. 421. — Homme. Moelle de fémur. Lymphocytes. 1.200 diam.

**Mastzelles.** — On observe dans la moelle osseuse des Mammifères, des cellules portant des granulations colorées métachromatiquement en violet rouge par les bleus basiques et dont les granulations ne

présentent en général, sauf chez quelques espèces, aucune différence d'aspect et de réaction avec les granulations des mastzelles qu'on rencontre dans d'autres organes. Un certain nombre de ces cellules ont



FIG. 422. — Homme de 21 ans. Moelle de la diaphyse fémorale. Coupe. Cellule plasmatique. 1.500 diam.

un noyau polymorphe et sont semblables aux mastzelles du sang; d'autres ont un noyau arrondi et volumineux, présentent des mitoses et peuvent être considérées comme des myélocytes à granulations spéciales dont naissent les mastzelles sanguines à noyau polymorphe. Enfin, le tissu conjonctif de la moelle contient aussi, comme le reste du tissu conjonctif, des cellules d'Ehrlich qui par leurs dimensions, la forme de leur noyau, l'aspect irrégulier de leur corps protoplasmique, rappellent les caractères des mastzelles du tissu conjonctif. La distinction de ces trois sortes de mastzelles dans la moelle osseuse est facile à faire chez quelques espèces, mais elle n'est pas toujours possible.

Dans la moelle osseuse de l'homme, les trois espèces existent, bien distinctes (1). On les voit aussi nettement chez le cobaye (2). Ici, les grains des mastzelles-leucocytes sont extrêmement volumineux, allongés en grains

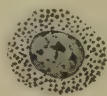


FIG. 423. — Homme. Moelle osseuse. Sublimé iodé formol. Coloration à la toluidine. Myélocyte à granulations basophiles (Mastzelle). 1.500 diam.

de blé et ont des réactions un peu spéciales (3). Certaines de ces cellules ont un noyau polymorphe et sont semblables aux leucocytes analogues du sang du cobaye; d'autres ont un gros noyau arrondi, et montrent des figures de mitose (mastzelles-myélocytes). Les mastzelles conjonctives sont différentes, ont des grains plus fins et sont semblables à celles qui existent dans tout le tissu conjonctif (4). Ces trois types de mastzelles existent dans la moelle du lapin; mais ici, les mastzelles conjonctives sont excessivement rares. Chez d'autres animaux enfin, ces distinctions sont impossibles: il en est ainsi, par exemple, chez le rat, dont la moelle rouge contient uniquement, mais en abondance,



FIG. 424. — Moelle osseuse fémorale du cobaye. Préparation par empreinte. Sublimé, thionine. Myélocyte à granulations basophiles en mitose. 750 diam.

(1) MAXIMOW, *Archiv f. mikr. Anatomie*, LXXXIII, 1913.

(2) JOLLY, *Archives d'an. micr.*, III, 1900.

(3) Moindre métachromasie, moindre solubilité dans l'eau, altérabilité moins grande.

(4) Comme pour les cellules à grains acidophiles, la réaction commune des grains colorables par les bleus basiques avec métachromasie n'implique nullement une identité de composition chimique.



de volumineuses mastzelles semblables à celles du tissu conjonctif et dont les grains ont des réactions énergiques et franches (1).

**Mégacaryocytes.** — On trouve constamment dans la moelle rouge de l'homme et des Mammifères de très volumineuses cellules à noyau bourgeonnant, appelées parfois cellules de Bizzozero (2), mais plus connues sous le nom de *mégacaryocytes* (3) (cellules à noyau géant). Cette dénomination les distingue des myéloplaxes (4) ou cellules à noyaux multiples avec lesquels les mégacaryocytes ont été parfois confondus sous le nom de cellules géantes, mais dont elles sont complètement distinctes.

Les mégacaryocytes ont un diamètre qui atteint trois ou quatre fois et plus celui des myélocytes. Le protoplasma, finement granuleux, prenant parfois légèrement les couleurs nucléaires, est disposé à la périphérie en couches concentriques, faciles à voir même avec des méthodes simples. Le noyau, énorme, occupe la plus grande partie de la cellule; il apparaît lobé, bourgeonnant. Les bourgeons sont dirigés dans tous les plans et partent d'une portion centrale qui a parfois la forme d'une sphère creuse, trouée, et irrégulièrement découpée. Les différentes parties de ce noyau montrent un réticulum chromatique, mais pas de vrais nucléoles. Les lobes nucléaires sont parfois unis à la masse du noyau par un pédicule plus ou moins fin, mais leur séparation est exceptionnelle.

Dans le protoplasma de ces cellules, on peut mettre en évidence

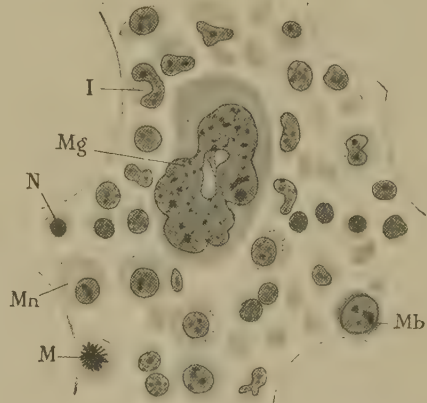


FIG. 425. — Homme de 21 ans. Moelle de l'épiphyse fémorale supérieure; coupe.

Mg, mégacaryocyte; — Mb, myéloblaste; — Mn myélocyte neutrophile; — I, forme intermédiaire entre un myélocyte neutrophile et un polynucléaire (métamyélocyte); — M, mégakaryoblaste en mitose; — N, normoblaste. 830 diam.

(1) Tout ce groupe des mastzelles est un groupe d'attente; les classifications à ce sujet sont provisoires. En tout cas, les mastzelles lymphoïdes sont des cellules distinctes; elles ne résultent pas de la dégénérescence d'autres variétés de cellules médullaires. Si on les a parfois considérées comme des éléments dégénérés, c'est qu'elles sont difficiles à bien fixer.

(2) BIZZOZERO, *Sul midello delle ossa*, Napoli, 1869.

(3) HOWELL, *J. of Morphology*, IV, 1891.

(4) ROBIN, *S. de Biologie*, octobre 1849.

par l'hématoxyline au fer, après fixation par les mélanges bichromate-formol, de fines granulations noires qui sont vraisemblablement des mitochondries (1).

La portion périnucléaire du cytoplasme est quelquefois creusée de canaux, de galeries, qui rappellent les canalicules de Holmgren et qui existent du reste dans d'autres cellules géantes (2). Ces canalicules sont peut-être dus à l'accumulation de produits de sécrétion (3). Ils pourraient être dus aussi à la pénétration active de leucocytes polynucléaires, comme cela se voit dans d'autres objets.

La présence fréquente de pigment sanguin, d'hématies, de noyaux, de débris nucléaires, de leucocytes polynucléaires dans le protoplasma des mégacaryocytes doit être considérée comme un phénomène de phagocytose. Ces faits ont été autrefois interprétés autrement. Un certain nombre d'auteurs ont cru à la formation, dans les mégacaryocytes, de globules rouges et même de leucocytes, mais cette manière de voir doit être complètement rejetée. Le pigment sanguin qu'on trouve dans les mégacaryocytes se montre à différentes étapes de ses transformations; il donne souvent les réactions du fer (4).

Par les bleus basiques et surtout par les colorations dans lesquelles intervient l'azur de méthylène, le protoplasma des mégacaryocytes prend une teinte rougeâtre, comme les globulins dans les mêmes conditions. *Wright* a basé sur cette réaction l'opinion suivant laquelle les plaquettes sanguines seraient des fragments du cytoplasme de ces cellules.

Les mégacaryocytes n'ont été trouvés jusqu'ici que chez les Mammifères; ils n'existent pas dans la moelle des Oiseaux, des Reptiles et des Batraciens. On les voit aussi dans la rate de beaucoup de mammifères, surtout chez les jeunes individus, et dans le foie de l'embryon, lorsqu'il fonctionne comme organe hémopoïétique. La présence des mégacaryocytes chez les seuls Mammifères est-elle en rapport avec la disparition du noyau des hématies? Cette hypothèse a été faite par *Van der Stricht* qui a pensé que les mégacaryocytes étaient destinés à absorber les noyaux des hématies. Mais ces

(1) DUBREUIL, *Soc. de Biologie*, 9 juillet 1910. Il est probable que ce sont en partie les mêmes grains qui ont été décrits par M. HEIDENHAIN (*Archiv f. mikr. Anatomie*, XLIII, 1894) comme des centrosomes multiples dont le nombre pourrait atteindre plus d'une centaine.

(2) Voir ch. xv, Thymus.

(3) RETZIUS, *Verh. An. Gesellschaft*, XV, 1901; — HEIDENHAIN, *Archiv f. mikr. An.*, XLIII, 1894.

(4) DOMINICI, *Archives de méd. exp.*, 1900, et *Histologie path.* de CORNIL et RANVIER, 3<sup>e</sup> éd.; — FOA, *Archives italiennes de Biologie*, XXIX, 1898.

restes de noyaux se trouvent plus souvent encore dans d'autres cellules.

Les mégacaryocytes se forment aux dépens de myélocytes à protoplasma homogène, dont le noyau et le corps cellulaire s'hypertrophient. Les stades intermédiaires sont faciles à voir surtout pendant l'histogenèse. Le noyau ovalaire se fissure et se développe ensuite. Lorsque le noyau a atteint un certain volume, son accroissement ultérieur se fait par caryocinèse multiple. Les figures de mitoses multipolaires sont fréquentes dans ces cellules. Toutes les parties de la masse nucléaire subissent en même temps une transformation et se scindent en groupes de chromosomes, s'orientant pour former de multiples couronnes qui se

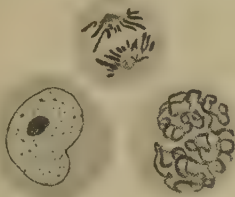


FIG. 427. — Moelle fémorale de la grenouille. Même préparation. Myéloblastes de grandetaille dont deux sont en mitose. 800 diam.

divisent elles-mêmes en couronnes-filles. Au moment de leur reconstitution, les noyaux-filles se soudent les uns aux autres pour reformer un noyau lobé et bourgeonnant semblable, mais plus compliqué encore que celui qui existait dans la cellule-mère. La caryocinèse multipolaire semble être une conséquence nécessaire de la grandeur de la masse nucléaire. La division directe par bourgeonnement ou fissuration peut se voir, mais on

n'observe jamais de véritable division directe de ces cellules comprenant noyau et cytoplasme.

Les mégacaryocytes appartiennent à la catégorie des cellules lymphoïdes. Leur protoplasma ne subit plus la loi habituelle des volumes et des surfaces et ne se divise plus, peut-être en raison d'une diminution de son activité à la suite de phénomènes de phagocytose.

Un certain nombre d'auteurs ont soutenu que les mégacaryocytes faisaient partie de la charpente réticulée de la moelle (1). La surface du corps protoplasmique, au lieu d'être lisse

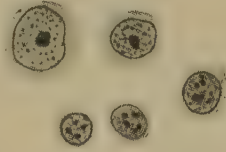


FIG. 426. — Moelle fémorale de la grenouille (*Rana esculenta*). Empreinte. Lymphocytes et petits myéloblastes. 800 diam.

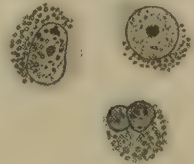


FIG. 428. — Moelle fémorale de la grenouille (*R. E.*). Empreinte. Formation des leucocytes à granulations éosinophiles aux dépens des myélocytes. 800 diam.

(1) VAN DER STRICHT, *Archives de Biologie*, XII, 1892.  
EBNER, in *Traité d'histologie de Kölliker*.

comme celle des myélocytes, serait munie de prolongements directement anastomosés avec les fibrilles du réticulum. Il est difficile de partager cette manière de voir. Les relations des mégacaryocytes avec les fibrilles sont dues à des accollements; il n'y a pas continuité. Comme il est facile de s'en assurer par des dissociations, qui permettent d'isoler ces cellules, le corps cellulaire des mégacaryocytes est arrondi; il n'est pas étoilé et il n'en part pas de fibrilles.

Sur les coupes de la moelle, on voit quelquefois les mégacaryocytes faire saillie à la surface des veines de la moelle; aucun endothélium ne semble alors les séparer de la lumière vasculaire. Pareil fait peut être observé dans le foie embryonnaire. Il n'est du reste pas particulier aux mégacaryocytes, et dans la moelle, les myélocytes peuvent aussi se trouver au contact direct du sang des vaisseaux.

**Hématies.** — La moelle osseuse contient un grand nombre d'hématies. La plupart sont situées dans la lumière du réseau vasculaire; d'autres se trouvent dans le tissu lymphoïde, au contact des myélocytes. Mais la moelle des Mammifères contient, de plus, et c'est là un fait très important, de nombreux globules rouges nucléés, c'est-à-dire les formes immatures des hématies définitives (1). Le pigment sanguin de ces cellules, surtout dans celles qui sont le moins chargées d'hémoglobine, est plus fragile que dans les hématies sans noyau et plus difficile à fixer. On fixera les empreintes par les vapeurs osmiques et les fragments destinés aux coupes par les mélanges au sublimé-iodé de Dominici et bichromate-sublimé-formol.



FIG. 429. — Homme.  
Moelle de l'épiphyse  
fémorale supérieure. Globules rouges  
nucléés en caryocinèse. 1.000 diam.

Les plus nombreux de ces globules rouges nucléés sont des cellules petites, dont la taille se rapproche de celle des hématies ordinaires. Leur corps cellulaire est riche en hémoglobine; leur noyau est sphérique, très colorable, souvent placé excentriquement. Certains noyaux possèdent un réseau chromatique bien visible; d'autres sont compacts, pycnotiques, colorés d'une façon homogène. Il existe enfin des noyaux bourgeonnants, irréguliers, en forme de trèfle. Ces différentes cellules répondent aux « normoblastes » d'Ehrlich. A côté d'elles, on trouve des formes plus grandes, moins riches en hémoglobine, moins faciles à fixer, et dont le noyau, plus large, est toujours arrondi et montre un réseau chromatique délicat. Le corps cel-

(1) NEUMANN, *Archiv der Heilkunde*, X, 1869.



lulaire prend, avec les colorations combinées, les couleurs acides, comme les hématies; mais plus souvent il se colore en une teinte intermédiaire à la couleur acide et à la couleur basique (polychromasie), indice de sa faible teneur en pigment sanguin et de la présence d'une certaine quantité de protoplasma. Ces cellules correspondent aux « mégalo blastes » d'Ehrlich. Elles constituent, non une cellule pathologique et exceptionnelle, mais un stade d'évolution des globules rouges nucléés (1). On peut trouver toutes les formes intermédiaires qui unissent les mégalo blastes aux normoblastes, d'autre part toutes celles qui rattachent les mégalo blastes à une cellule ori-

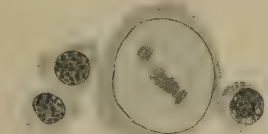


FIG. 431. — Rat. Moelle du fémur. Un myéloblaste de grande taille et trois normoblastes. 1.100 diam.

ginelle, lymphoïde, dépourvue d'hémoglobine, cellule indifférente, identique aux myéloblastes. La moelle rouge contient donc toutes les formes d'évolution des hématies nucléées que nous avons déjà étudiées dans le sang embryonnaire, le sac vitellin et le foie et qui correspondent à la deuxième génération des hématies des mammifères (2).

Ces hématies nucléées, aux différents stades de leur évolution, se multiplient par division indirecte. On peut donc voir des figures de mitose jusque dans des cellules petites, riches en hémoglobine. Seuls, les normoblastes dont le noyau a commencé à se condenser, ne peuvent plus se diviser. On a discuté longtemps pour savoir si le renouvellement de ces cellules dans la moelle se faisait par division ou par transformation d'une cellule lymphoïde. Mais ces discussions n'ont plus aucun intérêt aujourd'hui. Dans la moelle rouge active, aussi bien chez l'adulte que chez le jeune indi-

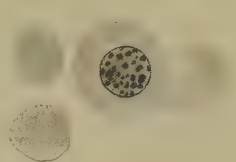


FIG. 430. — Homme. Moelle osseuse fémorale. Mégalo blaste. 1.500 diam.

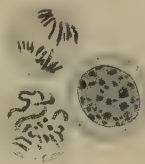


FIG. 432. — Rat. Moelle du fémur. Trois mégalo blastes dont deux en mitose. 1.100 diam.

(1) JOLLY, *Archives d'An. microscopique*, 1907. Ces stades d'évolution pauvres en hémoglobine ont été aussi appelés protohémo blastes (MALASSEZ), érythro blastes (VAN DER STRICHT), etc. EHRLICH voyait, dans le mégalo blast, une cellule pathologique et exceptionnelle qu'il opposait au normoblaste, agent normal de la formation des hématies (voir ch. xvi).

(2) A l'état normal, la moelle osseuse ne contient pas de cellules hémoglobiques rap pelant les hématies primordiales de l'embryon arrivées à leur état de complète évolution, c'est-à-dire avec un noyau petit et pycnotique. De pareilles cellules, distinctes des mégalo blastes, sont des formes tératologiques qui, dans la moelle, n'existent qu'à l'état pathologique.

vidu, des globules rouges nucléés se forment aussi bien par évolution progressive d'une cellule lymphoïde incolore que par division indirecte de cellules hémoglobiques. La caryocinèse est un mode rapide de réparation; la transformation hémoglobique d'une cellule lymphoïde est un mode plus lent. Lorsque l'organisme est brusque-

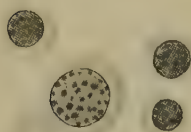


FIG. 433. — Rat. Moelle du fémur. Un mégakaryoblaste et trois normoblastes. 1.100 diam.

ment obligé de faire appel à la moelle osseuse, celle-ci donne d'abord ses réserves par la maturation rapide des formes les plus évoluées des normoblastes, provoque une poussée de caryocinèses dans les formes encore en évolution, puis prépare de nouvelles réserves en fabriquant lentement de l'hémoglobine dans des cellules lymphoïdes. Au fur et à mesure que les cellules immatures se chargent d'hémoglobine, leur noyau diminue de volume et il est

fort possible que les substances nucléaires jouent un certain rôle dans la production du pigment sanguin (1).

On peut observer, dans la moelle osseuse, tous les stades de la transformation du normoblaste en hématie définitive: condensation et pycnose nucléaire, modifications histo-chimiques de la chromatine, transformation plus ou moins complète de la basichromatine en oxychromatine, expulsion accessoire de résidus nucléaires, et parfois persistance de restes nucléaires dans les hématies. Tous ces phénomènes se voient ici tels que nous les avons étudiés au chapitre x. Des groupes de restes nucléaires chromatiques libres se voient avec facilité dans la moelle des jeunes animaux; on les retrouve phagocytés dans de grosses cellules.

Les hématies sans noyau polychromatophiles existent dans la moelle osseuse, mais elles y sont assez rares. Les hématies portant des granulations basophiles y sont exceptionnelles, alors même que le sang en contient (2).

Les globulins ne se voient pas facilement dans la moelle, en dehors des vaisseaux; nous avons rappelé plus haut l'opinion de Wright qui les fait provenir de la fragmentation du protoplasma des mégacaryocytes.



FIG. 434. — Jeune rat. Moelle du fémur. Hématie contenant un reste nucléaire chromatique en train de se fragmenter. 800 diam.

(1) On a fait intervenir aussi les mitochondries (M. PRENANT, *S. de Biologie*, 19 novembre 1921).

(2) BLOCH, *Zeitschrift. f. klin. Medizin*, XLIII, 1901.

**Phagocytes.** — Les mégacaryocytes ne sont pas les seules cellules de la moelle qui fonctionnent comme phagocytes. Il en est d'autres, qui ont un noyau unique, arrondi ou ovalaire et qui contiennent aussi des débris nucléaires, des globules rouges et du pigment sanguin. On n'y voit que rarement des leucocytes polynucléaires qu'il n'est pas rare au contraire de trouver dans les mégacaryocytes. Ces grosses cellules paraissent être des cellules du stroma, modifiées. La présence d'hématies intactes dans certaines d'entre elles a été interprétée comme l'indice d'une formation intra-cytoplasmique de globules rouges ; mais c'est là une opinion qu'il n'est plus possible de conserver (1).



FIG. 435. — Homme (anémie pernicieuse). Moelle du fémur. Cellule contenant des hématies. 800 diam.

**Éléments cellulaires dégénérés.** — La présence fréquente de débris cellulaires dans l'intérieur des phagocytes nous montre que beaucoup d'éléments se détruisent constamment dans la moelle, sans parler des résidus nucléaires expulsés des hématies. La mort des éléments lymphoïdes se manifeste par la pyknose et la chromatolyse de leur noyau. Ces phénomènes, que nous avons étudiés ailleurs (voir ch. v), sont reconnaissables aussi dans les mégacaryocytes. Les éléments dégénérés sont rapidement phagocytés ; on les rencontre plus rarement libres.

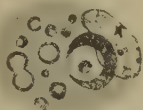


FIG. 436. — Moelle osseuse de jeune chat. Cellule remplie de noyaux phagocytés. 1.250 diam.

Dans la moelle osseuse, les mitoses sont très nombreuses et les éléments néoformés ne sont pas toujours utilisés. C'est la raison des nombreuses figures de destruction qu'on peut observer à côté des figures de division. Non seulement la moelle est obligée de faire les frais du renouvellement chronique des éléments du sang, dont la durée est limitée, mais elle prépare continuellement des cellules nouvelles qu'elle pourra livrer au sang brusquement, en grand nombre, lors d'un besoin immédiat (hémorragie, suppuration, etc.). Les éléments inutilisés sont détruits et remplacés ensuite par d'autres ; le matériel cellulaire est ainsi continuellement renouvelé. Des faits analogues se voient dans tous les cas où il existe une fabrication cellulaire inten-

(1) Les endothéliums vasculaires de la moelle osseuse participent aussi à la phagocytose. Quand on injecte dans les veines, chez un animal vivant, des suspensions fines colorées (carmin dans l'eau salée isotonique stérilisée), on retrouve les grains dans les capillaires du poumon, la pulpe splénique, les cellules de Kupffer du foie et les endothéliums vasculaires de la moelle osseuse. (Voir MARRO, *Archives italiennes de Biologie*, XXXVII, 1902.)

sive : centres germinatifs des ganglions et de la rate, spermatogénèse, etc.

**Cristaux de Charcot.** — Les cristaux de Charcot ont été souvent trouvés dans la moelle osseuse normale. Mais ils n'y apparaissent qu'après la mort, et les observations positives se rapportent, en général, à la moelle osseuse de cadavres humains (1). Ils semblent formés par des substances qui prennent naissance lors de la destruction des leucocytes. Toutefois, toutes les moelles osseuses ne les donnent pas ; c'est surtout avec la moelle de l'homme qu'on les observe. De plus, toutes les destructions leucocytaires ne les produisent pas : dans la moelle osseuse fraîche des animaux inanitiés où les destructions leucocytaires sont si nombreuses, dans le thymus en involution, dans les organes lymphoïdes irradiés, on n'observe pas de cristaux de Charcot. Les conditions de formation de ces cristaux sont donc très particulières et encore obscures (2).

**Foyers germinatifs.** — Il n'existe pas dans la moelle osseuse de centres germinatifs comparables à ceux des ganglions et de la rate. Cependant, les éléments appartenant à la même catégorie sont souvent rassemblés en petits groupes cellulaires contenant des formes d'évolution, des mitoses et des cellules dégénérées. On trouve ainsi de petits foyers de myélocytes homogènes, de myélocytes granuleux, de globules rouges nucléés. Les formes cellulaires plus rares, les mégacaryocytes, les lymphocytes, mastzelles, plasmocytes, etc., sont en général plus disséminées.

Dans certains états pathologiques, on peut observer dans la moelle de l'homme, des îlots de cellules lymphoïdes (leucoblastes et lymphocytes) qui peuvent prendre un assez grand développement, mais ne forment pas de véritables centres germinatifs. Chez certains animaux, ces îlots lymphoïdes existent à l'état normal. On en voit chez les jeunes poulets (3).

À côté des éléments lymphoïdes, hématies, myélocytes divers, etc., la moelle osseuse renferme encore des cellules adipeuses, des cellules conjonctives et pigmentaires, des myéloplaxes, des ostéoblastes que nous devons étudier avec le tissu de charpente auquel ils appartiennent.

**Charpente de la moelle osseuse.** — La charpente conjonctive de la moelle a été comprise de façons différentes et en général d'une manière trop compliquée. Les uns l'ont vue constituée par un réticulum cellulaire formé de cellules étoilées anastomosées. D'autres l'ont décrite plus justement comme un tissu conjonctif lâche contenant de la graisse. En réalité, la structure de cette charpente conjonctive varie suivant qu'on étudie la moelle rouge lymphoïde, la moelle adipeuse, muqueuse, fibreuse, etc.

Dans la moelle rouge lymphoïde, on observe autour des vaisseaux principaux l'existence d'un tissu conjonctif fibrillaire peu abondant,

(1) NEUMANN, *Centralblatt f. die med. Wiss.*, VII, 1869.

(2) Pour la description de ces cristaux, voir ch. XVII.

(3) DANTSCHAKOFF, *Archiv f. mikr. An.*, LXXIV, 1909.



contenant de rares cellules conjonctives et d'où partent quelques fibrilles disséminées qu'on peut mettre en évidence par des méthodes appropriées, en particulier par les méthodes de Mallory (1) et les imprégnations à l'argent (2). Entre les éléments lymphoïdes de la moelle rouge, on trouve toujours, en nombre variable, des cellules à prolongements irréguliers qui sont des cellules conjonctives du stroma, mais qui sont toujours trop disséminées, trop éloignées les unes des autres pour former un réseau. Elles semblent indépendantes des fibrilles, au moins chez l'adulte. Celles-ci ne gonflent pas en général par les acides ; ce sont donc des fibrilles qui restent à l'état embryonnaire, comme celles du tissu réticulé des ganglions et de la rate. En aucun cas cependant, ces fibrilles ne sont assez abondantes pour former un tissu réticulé. En dehors des artères, on ne trouve pas de fibres élastiques.

Dans la moelle adipeuse, dans la moelle lympho-adipeuse comme celle du lapin, beaucoup d'auteurs admettent l'existence d'un réseau conjonctif ou de lamelles conjonctives séparant les cellules adipeuses. En réalité, les cellules et les fibrilles conjonctives qui se trouvent entre les cellules graisseuses sont excessivement rares et l'apparence de réseau que donne la moelle adipeuse sur les coupes est due simplement à l'accolement des parois membraneuses des cellules vidées de leur graisse par les réactifs. C'est le tissu adipeux qui forme ici la charpente de la moelle.

Il n'existe donc dans la moelle lymphoïde et adipeuse aucun tissu réticulé véritable comparable à celui des ganglions et de la rate. La charpente, en dehors du tissu adipeux, ne renferme que des cellules conjonctives fusiformes ou étoilées, très disséminées, et des fibrilles rares qu'on ne trouve guère assemblées qu'autour de gros vaisseaux et au contact de la paroi de la cavité diaphysaire où elles forment parfois une sorte de membrane limitante qu'on a décrite comme un périoste interne (endoste).

Dans la moelle muqueuse et dans la moelle fibreuse, les faits sont différents. Comme nous le verrons en étudiant l'histogenèse, la moelle primitive est formée par un tissu conjonctif embryonnaire, tissu muqueux formé de cellules ramifiées et de délicates fibrilles et rappelant celui de la gelée de Warthon. C'est ce tissu qui s'infiltre de cellules lymphoïdes et constitue la charpente de la moelle rouge ; seulement, au fur et à mesure de l'infiltration lymphoïde, il se

(1) JACKSON, *Archiv f. Anatomie*, 1904.

(2) OPPEL, *An. Anzeiger*, VI, 1891 ; — ENDERLEN, *An. Anzeiger*, VI, 1891,

raréfié de plus en plus au lieu de s'organiser en tissu réticulé. Chez les individus âgés et amaigris, le tissu lymphoïde peut disparaître secondairement ainsi que la graisse; on trouve alors simplement, dans les espaces médullaires de certains os, un tissu conjonctif fibrillaire vascularisé: c'est la moelle fibreuse, qui existe du reste normalement dans les phalanges.

Enfin, l'inanition, comme nous le verrons, fait disparaître la graisse, puis les cellules lymphoïdes, et transforme la moelle adipeuse et adipo-lymphoïde en une moelle gélatineuse dans laquelle les grosses cellules graisseuses sont transformées en cellules conjonctives étoilées plongées dans une substance fondamentale muqueuse.

Les cellules adipeuses, qui forment l'élément principal de la moelle graisseuse, existent aussi dans la moelle lymphoïde rouge de l'animal complètement développé. On les observe facilement en dissociant dans le sérum sanguin un petit fragment de moelle diaphysaire du cobaye. Elles sont volumineuses, arrondies, remplies presque entièrement par une grosse goutte de graisse en dehors de laquelle on aperçoit une mince couche de protoplasma, plus épaisse au niveau du noyau et donnant ainsi l'aspect d'un croissant fermé.

A côté des cellules adipeuses et conjonctives, le tissu de soutien de la moelle contient, chez certains animaux, des cellules pigmentaires, faciles à voir dans la moelle diaphysaire des Batraciens et des Reptiles, et qui ne semblent pas différentes de celles qu'on trouve communément dans le tissu conjonctif de ces animaux.

**Myéloplaxes. Ostéoblastes.** — Les myéloplaxes et les ostéoblastes appartiennent au tissu osseux plutôt qu'au tissu médullaire proprement dit. Mais ils sont d'origine médullaire et se trouvent dans l'os à la limite des travées osseuses et des espaces médullaires. Sur les préparations par empreinte ou sur les coupes de la moelle lymphoïde, on n'en voit donc pas. Mais si, au contraire, on exprime la moelle très fluide qui existe dans les diaphyses et les côtes d'embryons de Mammifères, on trouve des myéloplaxes et ostéoblastes nombreux mélangés aux éléments lymphoïdes. Dans ces conditions, les ostéoblastes apparaissent comme des cellules massives, irrégulièrement prismatiques, présentant sur leurs faces de dépressions, des empreintes tenant à la compression des cellules voisines. Elles rappellent l'aspect de cellules plasmatiques de grande taille. Leur protoplasma est homogène, légèrement basophile; le noyau est assez gros, arrondi et riche en suc nucléaire, souvent excentrique. Sur les coupes, ces cellules apparaissent appliquées sur les travées osseuses

et alignées régulièrement à côté les unes des autres à la manière d'un épithélium. Ces éléments sont destinés à être incorporés dans la substance de l'os et à devenir des cellules osseuses ; ils méritent donc bien le nom d'ostéoblastes.

Les myéloplaxes (1), comme les ostéoblastes, sont appliqués contre les travées osseuses. On ne les trouve donc pas dans l'épaisseur de la moelle rouge ; mais on les obtient facilement isolés lorsqu'on exprime la moelle fluide contenue dans les os embryonnaires. Cette moelle rouge fluide est doucement étalée comme une goutte de sang et fixée immédiatement par les vapeurs osmiques. Dans les préparations colorées, on observera de nombreux myéloplaxes isolés. Ce sont de très volumineux éléments, de taille diverse, mais dont le diamètre peut atteindre trois ou quatre fois celui des mégacaryocytes. Ils se reconnaissent immédiatement,

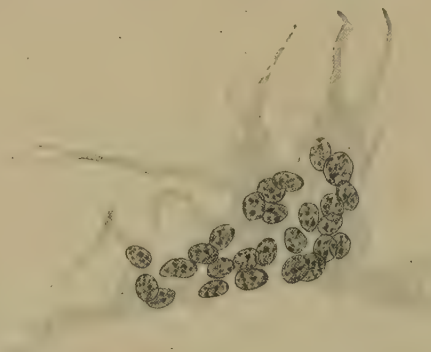


FIG. 437. — Embryon de mouton de 28 cm. Moelle costale. Myéloplaxe. 700 Diam.

non seulement par leurs dimensions, mais par la présence d'un nombre considérable de noyaux ovalaires, distincts les uns des autres, souvent nucléolés, ressemblant à celui des ostéoblastes et des myéloblastes. Dans un même myéloplaxe, tous les noyaux sont à peu près de même volume. Le protoplasma, homogène, finement granuleux, légèrement basophile, ressemble absolument à celui des ostéoblastes. La forme du corps cellulaire est très variable : tantôt massif, pourvu seulement de prolongements courts, en massue, ou membraniformes, il est souvent très allongé avec des prolongements très longs, très nombreux, très irréguliers. En certains points de leur surface, on aperçoit parfois, sur les éléments dissociés, une sorte de cuticule striée, rappelant le plateau strié des cellules de l'épithélium intestinal ; mais cet aspect n'a rien de constant ni de caractéristique.

Ces grands éléments sont de véritables plasmodes, capables de se dissocier en cellules semblables aux ostéoblastes. Dans les préparations par dissociation, on observe des stades évidents de cette fragmentation physiologique que le traumatisme a rendue seulement plus

(1) Syn. ostéoclastes, polycaryocytes.

apparente. Ces éléments sont de même nature que les ostéoblastes ; ils semblent ne représenter qu'un état fonctionnel de ceux-ci ; peut-être ces masses plasmodiales se forment-elles à la surface des travées osseuses comme les plasmods se forment à la surface des corps étrangers aux dépens des cellules conjonctives. Il existe une certaine analogie entre les deux phénomènes. *Kölliker* (1) a attribué aux myéloplaxes la fonction de résorber la substance osseuse ; c'est pourquoi il les a nommés *ostéoclastes* ; on les trouve, en effet, en nombre assez grand, dans les lacunes de Howship de l'os en voie de résorption.

Sur les coupes de l'os spongieux, les myéloplaxes sont reconnaissables ; mais comme ils sont aplatis contre les travées, on ne saurait apprécier leur forme, le nombre de leurs noyaux, si on ne les avait observés isolés. Ces éléments ne présentent jamais de figures de caryocinèse ; on n'y voit pas non plus de noyaux polymorphes ou étranglés ; ils semblent donc provenir de la fusion secondaire du protoplasma d'ostéoblastes voisins.

Dans le protoplasma des ostéoblastes et des myéloplaxes, on peut, avec les méthodes appropriées, mettre en évidence des mitochondries et des vacuoles à lipoides qui se teignent en bistre par l'action des vapeurs d'acide osmique (2).

**Vaisseaux de la moelle osseuse.** — La moelle osseuse est extrêmement riche en vaisseaux sanguins. Les artères proviennent de deux sources. Les unes, très nombreuses, abordant l'os par tous les points de sa surface, donnent un réseau au périoste et pénétrant par les canaux de Havers et les canaux de Volkmann, arrivent dans les cavités de l'os périostique et dans les cavités de la substance spongieuse des épiphyses. Les autres, artères profondes, destinées à la moelle de la cavité diaphysaire, proviennent de l'artère nourricière. Celle-ci est souvent une branche unique et volumineuse qui pénètre dans la diaphyse par le « trou nourricier » et atteint directement le canal médullaire ; elle donne simplement sur son parcours quelques branches qui s'anastomosent avec le réseau superficiel du périoste et de la substance compacte de la diaphyse. Dans la moelle qui remplit la cavité diaphysaire, l'artère nourricière se divise ordinairement en deux branches ; chacune se dirige vers une épiphyse et se bifurque plus ou moins tôt, à angle aigu, en branches qui continuent leur trajet suivant l'axe de l'os, de sorte qu'une coupe transversale du cylindre médullaire montre toujours la section de deux ou trois artères principales. Ces artères ont une paroi épaisse, musculaire, avec une membrane élastique interne bien représentée. Elles sont le plus souvent accompagnées d'une veine large, à minces parois, qui entoure souvent l'artère sur

(1) KÖLLIKER, *Handbuch der Gewebelehre*, 6<sup>e</sup> éd., I, Leipzig, 1889. On peut les trouver en abondance dans les cas de résorption osseuse pathologique. (Voir WEGNER, *Virchow's Archiv*, LVI, 1872, et MESLAY, Thèse, Paris, 1896.)

(2) DUBREUIL, *S. de Biologie*, 23 juillet 1910.



une grande partie de son pourtour ; l'artère fait ainsi saillie dans l'intérieur de la veine. Ces faits sont faciles à observer dans la moelle diaphysaire du lapin. Ces grosses veines n'ont pas de valvules ; le sang qu'elles contiennent est repris par des efférentes qui sortent des os en différents points de la diaphyse, mais surtout au niveau des épiphyses. Dans les épiphyses, dans les os courts et dans les os plats pénètrent de nombreuses artères ; les unes s'arrêtent dans le périoste, les autres arrivent dans les espaces médullaires de l'os spongieux où elles se résolvent en un réseau de capillaires, repris par des veines, comme dans la moelle diaphysaire. Dans les canaux de Havers de l'os compact, les artérioles perdent leur tunique musculaire et sont réduites à un endothélium revêtu d'une paroi conjonctive très mince ; cette structure est semblable à celle des artérioles terminales de la moelle diaphysaire.

Si l'on veut prendre une connaissance plus approfondie de la distribution des vaisseaux de la moelle, il faut naturellement s'adresser aux injections. Elles seront faites, de préférence, chez le lapin, le cobaye et le rat. L'animal ayant été sacrifié par section de la carotide, on ouvre l'abdomen et on introduit une canule dans l'aorte abdominale, la pointe dirigée vers l'extrémité caudale ; on place une ligature d'attente sur l'aorte et sur la veine cave après avoir ouvert cette dernière. On pousse une masse à la gélatine au bleu de Prusse à 38°-40° (1).

Lorsqu'on juge que la masse a pénétré, on lie les fils placés, à l'avance, sur l'aorte et sur la veine cave et on refroidit l'animal en le plongeant brusquement dans l'eau froide. Après dix ou quinze minutes, on enlève les fémurs et les tibias et on les immerge en entier dans une solution formolée à 10 p. 100. Après quelques jours, le fixateur ayant bien pénétré, on décalcifie, on débite les os en tronçons et on fait l'inclusion à la celloïdine. On pratique des coupes transversales de la diaphyse, assez épaisses, qu'on monte dans le baume après les avoir colorées par le carmin.

L'examen de ces coupes montre l'existence d'un riche réseau sanguin occupant toute l'épaisseur de la moelle. Au centre de la coupe, on aperçoit la section transversale des artères, accompagnées de leur veine large. En dehors se trouve un réseau à mailles étroites, dont les vaisseaux ont une direction radiée et viennent se jeter, sans changer de calibre, dans les grosses veines centrales. A la périphérie, les mailles du réseau se terminent par des anses élégantes, appliquées contre la paroi diaphysaire, et semblables à celles qui limitent les bords d'un filet ; de place en place, elles s'anastomosent avec les vaisseaux de la substance compacte.

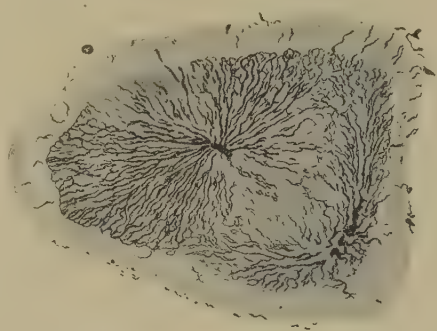


FIG. 438. — Rat. Fémur dont les vaisseaux sanguins ont été injectés. Coupe transversale. Disposition radiée des capillaires de la moelle qui se jettent dans les veines. 18 diam.

(1) Pour les détails de la préparation de la masse à la gélatine au bleu de Prusse, voir RANVIER, *Traité technique*, Paris, 1889, p. 106.

En s'adressant à des os plats et minces, comme les côtes du cobaye, on pourra obtenir des préparations d'ensemble où le réseau sera vu entier et intact (1).

Le réseau sanguin intermédiaire, disposé d'une manière radiée autour des veines, a été appelé tantôt réseau capillaire, tantôt réseau veineux. La dénomination importe peu. Ce qui est certain, c'est que le courant sanguin y suit une marche centripète, qu'il va de la périphérie vers la veine centrale et que le réseau tient physiologiquement la place des petites veines et des capillaires. Nous appellerons ces vaisseaux *sinus sanguins*, comme ceux de la pulpe splénique.



FIG. 439. — Cobaye. Moelle du fémur. Dissociation d'un fragment digéré 24 heures dans une solution d'acide chlorhydrique à 25 p. 100, puis fixé par le formol. Segment du réseau capillaire sanguin. 175 diam.

Il existe donc dans la moelle osseuse un système sanguin complet comprenant les artères et leurs ramifications, les grosses veines, un réseau intermédiaire formé par des sinus. La nature véritable de la paroi de ces sinus et ses relations avec le tissu lymphoïde est plus difficile à déterminer.

*Rindfleisch*, qui avait pourtant obtenu de bonnes injections, affirmait avec *Hoyer* (2) que les veines et les capillaires de la moelle ne possédaient absolument aucune paroi (3). Bien que l'existence d'une paroi des sinus ait été affirmée par un certain nombre d'auteurs (4), l'opinion de *Rindfleisch* a été souvent reprise et on la trouve reproduite en bien des endroits (5).

Si on examine des coupes transversales de moelle, on voit facilement que les artères et les veines ont une paroi propre. Les larges veines de la moelle diaphysaire du lapin ont une paroi propre, mince, revêtue d'un endothélium. En dehors de l'endothélium, on aperçoit de fines fibrilles circulaires infiltrées par des cellules lymphoïdes; mais la paroi musculaire n'existe pas ou est excessivement réduite.

Sur les coupes transversales de moelle bien fixées et colorées, on voit s'ouvrir dans les grosses veines, les capillaires ou sinus. Ils ont une paroi très nette et les noyaux endothéliaux font saillie de place en place dans la lumière du vaisseau.

Les imprégnations d'argent ne permettent pas de mettre en évidence les limites cellulaires; il est donc probable que ces vaisseaux ont la structure de nombreux capillaires embryonnaires et que leur paroi est formée d'une couche protoplasmique indivise parsemée de noyaux. Cette paroi endothéliale est, dans certaines circonstances, très facile à observer: c'est ainsi qu'elle apparaît avec la plus grande netteté dans la moelle dont la graisse a disparu à la suite de l' inanition.

Les sinus veineux peuvent être isolés par dissociation. Dans les dissociations pratiquées au moyen des réactifs usuels, et par exemple, avec l'alcool au tiers,

(1) RINDFLEISCH, *Archiv f. mikr. Anatomie*, XVII, 1880. L'injection est poussée dans l'aorte abdominale, vers le cœur. La côte est éclaircie dans les essences de façon à obtenir tout le système circulatoire intact.

(2) HOYER, *Centralbl. f. d. med. Wiss.*, 1869.

(3) Cette manière de voir s'appuyait en partie sur une idée théorique: l'inutilité de la paroi, la moelle étant renfermée dans un étui creux inextensible.

(4) NEUMANN, *Archiv der Heilkunde*, X, 1869; — MORAT, Thèse Paris, 1873; — BIZZAZERO, *Archiv f. mikr. An.*, XXXV, 1890, et *Archives Italiennes de Biologie*, XIV, 1891; — TORNIER, *In. Diss.*, Breslau, 1890; — VAN DER STRICHT, *Archives de Biologie*, 1892.

(5) ROGER et JOSUÉ, *la Moelle osseuse*, Paris, 1899.

on n'isole que des fragments d'artères ; les sinus veineux ne se voient pas, parce que les myélocytes restent adhérents à leur paroi et la masquent. Pour réussir ces dissociations, il faut s'adresser aux macérations dans l'acide chlorhydrique. Un petit fragment de moelle rouge du fémur de cobaye est placé pendant vingt-quatre heures dans l'acide chlorhydrique à 25 p. 100. On agite ensuite dans un tube à essai pour dissocier, on verse dans un petit vase conique à décantation ; le dépôt est examiné entre lame et lamelle dans une goutte de glycérine. On aperçoit de nombreux fragments d'artères, bien reconnaissables, et des vaisseaux fins à lumière étroite, à endothélium visible, qui sont des extrémités artérielles ayant perdu leur tunique musculaire. On voit enfin de nombreux segments du réseau intermédiaires ; leur lumière est assez large ; leur paroi apparaît comme une membrane homogène parsemée de noyaux. Sur cette paroi s'insèrent par places de fines fibrilles.

Les sinus du réseau intermédiaire possèdent donc une paroi véritable. Mais cette paroi est-elle absolument fermée ? C'est là une question difficile à résoudre. *Van der Stricht* (1) décrit aux sinus une paroi endothéliale incomplète et avec lui un certain nombre d'auteurs ont admis aussi des solutions de continuité (2). Cette manière de voir est très acceptable. Sur les coupes transversales des veines, on voit les cellules lymphoïdes infiltrant la paroi et arrivant en certains points au contact du sang. Il n'est pas rare non plus de voir des mégacaryocytes au contact direct du sang veineux. Ces faits sont plus difficiles à juger au niveau des sinus, mais il est probable qu'ils y existent aussi. Comme nous le verrons mieux en étudiant la rate embryonnaire, la paroi endothéliale, dans le tissu lymphoïde, est donc capable de céder la place aux éléments lymphoïdes qui se trouvent alors, dans des limites assez étroites, constituer à eux seuls la paroi du vaisseau. Il n'y a donc pas ici de trous, de stomates fixes, situés en des endroits déterminés ; mais il y a des points où le vaisseau n'est plus limité que par le tissu lymphoïde lui-même. Des faits analogues sont connus depuis longtemps dans les sarcomes ; nous aurons l'occasion de les retrouver dans les autres organes hémapoïétiques.

Quant aux vaisseaux lymphatiques de la moelle osseuse, leur existence n'a pas encore été démontrée et elle est peu probable. En tout cas, dans le tissu lymphoïde de la moelle rouge, comme dans celui de la rate, ce sont les veines qui apportent à la circulation générale les cellules sanguines néoformées.

**Nerfs de la moelle.** — Les nerfs de la moelle des os sont au contraire très abondants. Ils accompagnent l'artère nourricière, pénètrent avec elle dans le canal diaphysaire et l'accompagnent jusqu'à ses dernières ramifications (3). Ces nerfs,



Fig. 440. — Coupe transversale de la moelle osseuse fémorale de la grenouille (R. E.). Réseau des sinus veineux injecté.

S, sinus veineux ; — P, cellules pigmentaires. 40 diam

(1) VAN DER STRICHT, *Archives de Biologie*, 1892.

(2) MAXIMOW, *Archiv f. mikr. Anatomie*, LXXVI, 1910.

(3) NEUMANN, *l. c.*, 1869 ; — MORAT, Thèse Paris, 1873 ; — VARIOT ET RÉMY, *J. de l'anatomie*, XVI, 880.

composés en grande partie de fibres à myéline, sont faciles à voir : il suffit de dissocier un fragment de moelle diaphysaire qui a été fixé 12 à 24 heures dans une solution d'acide osmique à 1 p. 100. Si la moelle est riche en graisse, on dissocie d'abord grossièrement dans une solution de bichromate de potasse à 2 p. 100 pour chercher les artères principales ; on plonge ensuite quelques heures ces filaments vasculaires encore revêtus de fragments de moelle dans la solution osmique ; on achève enfin la dissociation dans l'eau distillée, sous la loupe, et on monte dans la glycérine étendue d'eau.

Pour voir les terminaisons de ces nerfs et leur pénétration dans la paroi vasculaire, il faut s'adresser à d'autres méthodes (méthode de Golgi au chromate d'argent, méthode d'Ehrlich au bleu de méthylène) (1).

Dans le plexus péri-artériel, un grand nombre de fibres ne tardent pas à perdre leur myéline, se ramifient, s'enfoncent dans la paroi du vaisseau et forment dans la partie profonde de l'adventice un riche plexus. De ce plexus partent des fibres sans myéline qui s'enfoncent dans la tunique musculaire artérielle et après des divisions plus ou moins compliquées se mettent en rapport avec les fibres musculaires lisses. D'autres fibres nerveuses arrivent jusque sous l'endothélium. Au niveau des dernières ramifications artérielles, les fibres à myéline disparaissent.

Dans le tissu même de la moelle, en dehors des vaisseaux, on trouve de nombreuses fibres de Remak, dont la plupart semblent provenir des plexus vasculaires. Il n'est pas sûr qu'il existe des terminaisons nerveuses dans la pulpe médullaire ; en tout cas ces terminaisons ne sont pas connues.

Avec la méthode de Golgi, on imprègne dans la moelle et dans la paroi vasculaire, des éléments cellulaires arrondis, piriformes ou étoilés qui correspondent probablement à des cellules conjonctives du stroma.

**Morphologie comparée.** — La structure de la moelle rouge, lymphoïde est à peu près la même chez tous les Mammifères. Les différences concernent surtout son mode de distribution et son mélange à des cellules adipeuses plus ou moins nombreuses. Les différences concernent aussi les réactions des myélocytes granuleux ; nous les avons déjà indiquées ailleurs. Chez tous les Mammifères, il existe des myélocytes à granulations éosinophiles capables de donner par évolution progressive des leucocytes éosinophiles semblables à ceux du sang. La grosseur des granulations, leur forme arrondie ou bactéroïde, varient un peu suivant les espèces, mais leurs réactions sont assez voisines ; il n'en est plus de même pour les granulations plus fines des myélocytes qui donnent les polynucléaires habituels. L'aspect et les réactions de ces grains varient suivant chaque espèce : faiblement acidophiles chez l'homme, plus gros, plus acidophiles chez le cobaye ou le lapin, ils sont, chez la plupart des autres espèces, inexistantes ou extrêmement fins.

Dans les os longs des Oiseaux, on trouve une moelle rouge abondante, analogue à celle des Rongeurs. Elle en diffère par l'absence de mégacaryocytes, l'abondance des myélocytes à granulations acidophiles et la présence de très nombreuses formes embryonnaires de globules rouges nucléés. Les myélocytes granuleux montrent une maturation progressive des grains absolument analogue à celle que nous avons étudiée déjà (ch. XI). Quant aux formes évolutives des globules rouges, elles ressemblent à celles que nous avons décrites à propos du sac vitellin.

(1) OTTOLENGHI, *Archives italiennes de biologie*, XXXVII, 1902.



La plupart des auteurs qui ont étudié la moelle des Oiseaux sont d'accord pour faire une distinction tranchée dans le siège de la formation des hématies et des leucocytes. La formation des leucocytes est extra-vasculaire, comme chez les Mammifères ; mais la formation des hématies serait exclusivement intra-vasculaire. Les faits d'observations sur lesquels ont été établies ces destructions sont exacts ; mais il ne faut pas leur attacher une valeur trop absolue. Il reste qu'ici, les différenciations cellulaires qui se passent dans les sinus veineux et qui aboutissent à la formation des hématies, sont plus importantes que chez les Mammifères et rappellent celles qu'on observe dans les vaisseaux du sac vitellin jusqu'à la fin de l'incubation (1).

Des îlots lymphoïdes purs, formés de lymphocytes et de leucoblastes (ou myéloblastes), existent parfois dans la moelle rouge des Oiseaux. On en a observé chez le poulet (2).

Dans les diaphyses des Reptiles, on trouve aussi une moelle lymphoïde dont la structure rappelle beaucoup celle des Oiseaux, mais qui est en général moins abondante. Comme dans celle des Oiseaux, les myélocytes à granulations acidophiles y sont très nombreux et les mégacaryocytes y manquent complètement.

Chez les Batraciens anoures, les diaphyses et les cavités des os courts contiennent une moelle lympho-adipeuse qui, pendant la période d'activité, en mai-juin-juillet, montre de nombreux myélocytes, homogènes et granuleux, présentant des mitoses et mélangés à des hématies, à des cellules fusiformes, à des lymphocytes et à des érythroblastes. Ce tissu lymphoïde se trouve au contact de la paroi du canal diaphysaire où il forme une couche corticale, le tissu adipeux étant plus abondant dans la partie centrale du cylindre médullaire ; c'est ce qu'on observe bien sur des coupes transversales du fémur de la grenouille pratiquées après fixation totale de l'os, décalcification et inclusion dans la celloïdine. Des injections permettront de montrer, chez le même animal, l'existence, dans le tissu médullaire, d'un réseau vasculaire très riche, qui apparaît, sans injection, avec la plus grande netteté, chez les animaux inanitiés. Les vaisseaux qui forment ce réseau sont limités par une paroi propre.

Les cavités médullaires des os des Poissons téléostéens ne contiennent pas de moelle rouge comparable à celle des Mammifères et des Oiseaux, mais seulement un tissu conjonctif peu différencié formé seulement de cellules étoilées, de fibrilles rares et de cellules adipeuses, au milieu desquelles il n'est pas rare de voir des cellules pigmentaires (3). C'est ce qu'on observe chez les jeunes individus où la moelle, dans les os du crâne, rappelle la moelle muqueuse. Chez les individus plus âgés, c'est une moelle fibreuse, plus ou moins chargée de graisse. Cette moelle est donc une simple moelle conjonctive comparable à la moelle primitive des embryons de mammifères. Il est exceptionnel que cette moelle conjonctive se charge de cellules lymphoïdes ; le fait a été vu cependant quelquefois. En général, chez les Poissons, la moelle ne semble avoir qu'une fonction hémopoïétique très atténuée. Les cavités médullaires du crâne cartilagineux des Ganoïdes contiennent

(1) BIZZAZERO et TORRE, *Arch. ital. de Biologie*, 1883, et *Archivio per le scienze mediche*, 1881 ; — BIZZAZERO, *Archiv f. mikr. An.*, XXXV, 1890 ; — DENYS, *la Cellule*, 1888 ; — VAN DER STRICHT, *l. c.*, 1892 ; — KORN, *Virchow's Archiv*, LXXXVI, 1881 ; — DANTSCHAKOFF, *Archiv f. mikr. An.*, LXXIV, 1909.

(2) DANTSCHAKOFF, *l. c.*, 1909.

(3) JACKSON, *Archiv f. Anatomie*, 1904.

au contraire, comme on le voit chez l'esturgeon, une moelle lymphoïde très riche en graisse qui se rapproche de la moelle adipo-lymphoïde des Mammifères (4).

### HISTOGENÈSE

Si, chez un embryon de Mammifère, peu de temps après le début de l'ossification, on examine une coupe axiale du fémur ou de l'humérus, passant par les épiphyses et par le centre de la diaphyse, on voit que celle-ci est formée de deux portions différentes emboîtées l'une dans l'autre : la partie centrale a la forme d'un sablier : c'est

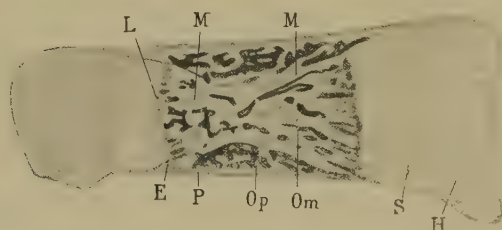


FIG. 441. — Fœtus humain de 5 mois. Premier métatarsien. Coupe longitudinale.

L, ligne d'ossification; — P, périoste; — Op, os périostique; — Om, os médullaire; — M, M, espaces médullaires; — S, cartilage sérié de l'épiphyse proximale; — H, cartilage hyalin; — E, encoche d'ossification.

l'os cartilagineux ou médullaire ; la partie périphérique occupe tout l'espace compris entre l'os cartilagineux et le périoste, c'est l'os périostique. Du côté des épiphyses, l'os médullaire est limité par la ligne d'ossification. L'os médullaire et l'os périostique sont creusés de cavités irrégulières qui

leur donnent une apparence spongieuse : ce sont les *cavités médullaires*.

Pour assister à la première apparition de ces cavités, il faut choisir un os plus jeune, encore cartilagineux, et qui présente seulement à son centre une tache opaque correspondant au premier point d'ossification et due à un commencement de dépôt calcaire autour des cellules cartilagineuses (2). Dans le modèle cartilagineux, qui est entouré par le périchondre, les vaisseaux n'ont pas encore pénétré. Les cellules cartilagineuses, petites et disséminées par petits groupes dans les extrémités de l'os, sont au contraire volumineuses et alignées en séries axiales dans la portion moyenne où le cartilage est déjà infiltré de sels calcaires. A ce niveau, immédiatement sous le périchondre, on observe sur les coupes la *croûte osseuse périchon-*

(1) DRZEWINA, l. c., 1905 (voir ch. XI).

(2) Les métacarpiens, métatarsiens et phalanges de fœtus humains de 3 et 4 mois environ seront de bons objets. Il faut se rappeler, du reste, que les différents os du corps ne sont pas, au même moment, au même stade de développement : on pourra donc trouver, par exemple, les premiers stades dans les phalanges et des stades beaucoup plus avancés dans les os longs.

*drale* qui enveloppe l'os médullaire comme un manchon et qui constitue le premier rudiment de l'os périostique. Elle est formée de cellules plongées dans une substance homogène, solide, qui est de la substance osseuse. La couche interne du périchondre, formée de cellules conjonctives allongées suivant l'axe de l'os, se continue avec une couche de cellules massives qui sont des *ostéoblastes*. Ces éléments sont dus à la transformation des cellules les plus profondes du périchondre. La croûte osseuse périchondrale se forme à leur contact et les englobe progressivement.

A ce stade, le cartilage ne contient pas encore de vaisseaux ; mais, comme on peut le voir sur des pièces injectées, le périchondre en possède qui s'avancent jusqu'au contact de la croûte osseuse périchondrale.

C'est à ce moment qu'on voit pénétrer, à travers la croûte osseuse périchondrale, un tissu conjonctif jeune, riche en vaisseaux, parti des profondeurs du périchondre. Cellules mésenchymateuses et vaisseaux pénètrent entre les travées osseuses et arrivent

au contact de la substance cartilagineuse calcifiée qu'elles commencent à résorber. Cette pénétration se fait au milieu de la diaphyse suivant un sillon circulaire. La substance fondamentale du cartilage disparaît, les capsules sont ouvertes ; les bourgeons vasculaires qui ont pénétré prennent la place du cartilage disparu. Ainsi se forment de petites cavités à bords anfractueux qui sont les premiers espaces médullaires. Dans cette résorption du cartilage, l'endothélium vasculaire joue probablement le premier rôle (1) ; les cellules mésenchymateuses prennent part au phénomène ; quant aux myélo-

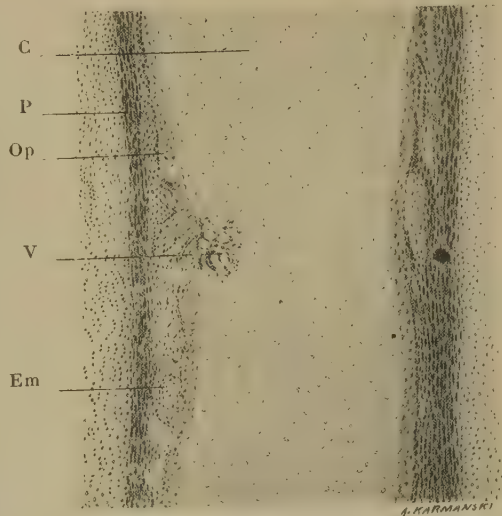


FIG. 442. — Embryon de mouton de 41 mm. Coupe longitudinale du tibia. Portion médiane de l'os. Début de la formation de l'os médullaire.

V, bourgeon vasculaire pénétrant le cartilage, C ; — P, périoste ; — Op, os périostique ; — Em, espaces médullaires de l'os périostique. 65 diam

(1) RANVIER, *Traité technique d'histologie*, 2<sup>e</sup> éd., 1889.

plaxes, formés par les cellules mésenchymateuses, ils semblent surtout jouer un rôle dans la résorption de l'os (1).

Les cellules cartilagineuses mises en liberté par la dissolution de la chondrine, apparaissent comme des cellules massives, pourvues d'un grand nombre de fins et courts prolongements protoplasmiques (2).

Les cavités formées par la résorption du cartilage ont des bords festonnés, découpés. Certaines portions du cartilage se trouvent même isolées par ces érosions ; on les reconnaît tout de suite dans les préparations, à cause de l'affinité que possède, d'une manière générale, la substance fondamentale du cartilage pour les couleurs nucléaires et la teinte rougeâtre métachromatique que lui donnent les bleus basiques. A la surface des travées cartilagineuses qui séparent les premiers espaces médullaires s'appliquent assez régulièrement, comme un épithélium, des cellules massives, souvent pressées les unes contre les autres, à protoplasma basophile, à gros noyau arrondi : ce sont les *ostéoblastes*, formés aux dépens des cellules mésenchymateuses de la moelle primitive. A leur contact se forme la substance osseuse qui les englobe progressivement : elles deviennent des corpuscules osseux.

A ce moment, la moelle osseuse qui remplit les espaces médullaires n'est encore formée que de capillaires et de cellules mésenchymateuses ramifiées, irrégulières, anastomosées ; elle est ainsi constituée par un tissu conjonctif embryonnaire. C'est la *moelle osseuse primitive* (3) qui n'a encore aucun rôle hémopoïétique et dont les cellules mésenchymateuses ont un pouvoir de différenciation multiple, car elles peuvent former des ostéoblastes, des myéloplaxes, des cellules lymphoïdes et des cellules adipeuses. C'est un peu plus tard seulement qu'apparaissent dans ce tissu les premières cellules lymphoïdes. Elles se forment aux dépens de cellules mésenchymateuses de la moelle primaire, par un mécanisme analogue à celui que nous avons décrit dans le tissu conjonctif embryonnaire (ch. XI). La

(1) D'après DANTSCHAKOFF (*Archiv f. mikr. Anatomie*, LXXIV, 1909), chez le poulet, les myéloplaxes prendraient déjà part à la résorption du cartilage. Les myéloplaxes proviennent des cellules du mésenchyme. Ils représentent un état fonctionnel des éléments conjonctifs de la moelle, dont les ostéoblastes représentent un autre état. Ils peuvent se former par fusion d'ostéoblastes. Ils n'ont, par contre, aucun rapport avec les éléments lymphoïdes, sinon une origine mésenchymateuse commune. La paroi endothéliale des capillaires peut prendre part à la formation des myéloplaxes, mais ce n'est pas là une origine exclusive.

(2) D'après DANTSCHAKOFF et MAXIMOFF, un certain nombre d'entre elles semblent survivre et reprennent leur place parmi les cellules mésenchymateuses de l'espace médullaire avec lesquelles elles se confondent. (Voir MAXIMOW, *Archiv f. mikr. Anatomie*, 1910, LXXVI, p. 1.)

(3) HAMMAR, *An. Anzeiger*, XIX, 1901.



cellule lymphoïde née de cette transformation est assez volumineuse ; son protoplasma est basophile et son noyau souvent nucléolé ; elle a les caractères d'un myéloblaste.

La formation de ces cellules commence de bonne heure, dès les premiers stades de la résorption du cartilage ; mais elle est d'abord discrète. Graduellement, les cellules lymphoïdes apparaissent plus nombreuses ; elles frappent tout de suite les yeux dans les préparations : la moelle est devenue lymphoïde (1). Mais elle ne contient encore ni globules rouges nucléés ni myélocytes granuleux ; elle est formée seulement de myéloblastes parmi lesquels on peut voir quelques lymphocytes.

A ce moment, les vaisseaux, accompagnés par le mésenchyme, se sont avancés notablement vers les épiphyses ; les cavités médullaires qu'ils ont formées ont leur grand axe dirigé suivant l'axe de l'os. Du côté des épiphyses, ce mouvement se régularise, de telle sorte que la substance spongieuse du jeune os se trouve délimitée par une ligne assez nette, la *ligne d'ossification* qui la sépare du cartilage. Nous retrouvons ainsi l'aspect qui avait été le point de départ de notre description.

En partant du sommet de l'épiphyse, et en se rapprochant de la ligne d'ossification, on voit, assez brusquement, les cellules cartilagineuses se juxtaposer en séries longitudinales dans lesquelles les capsules se trouvent régulièrement empilées, s'aplatissant au contact les unes des autres : c'est la zone de *cartilage sérié*. Entre les piles, il reste des colonnes de substance fondamentale (*travées directrices*). Dans les parties les plus profondes de la zone de cartilage sérié, la substance fondamentale est infiltrée de sels calcaires (*couche ostéoïde*). A la limite profonde de cette couche calcifiée, les capsules cartilagineuses s'ouvrent les unes dans les autres et forment des cavités allongées à parois

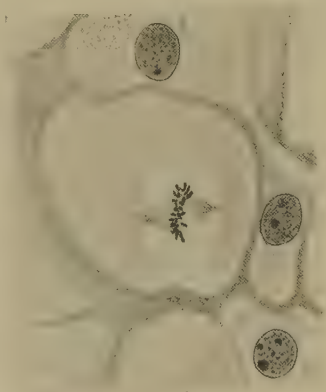


FIG. 443. — Têtard de grenouille (R. T.). Pièce cartilagineuse de la tête. Mitose d'une cellule cartilagineuse. 800 diam.

(1) Avec HAMMAR, nous réserverons le nom de moelle primitive à la moelle mésenchymateuse ou muqueuse de l'embryon. On peut observer les premiers stades de la moelle lymphoïde dans les métatarsiens et les phalanges de fœtus humains de 4 à 5 mois et dans les os longs d'embryons de la de 40 à 50 millimètres, (MAXIMOFF, *Archiv f. mikr. An.*, LXXVI, 1910.)

festonnées. C'est alors que commence l'os proprement dit. La paroi des cavités médullaires se revêt d'un mince liséré festonné formé par une substance nouvelle, réfringente, qui englobe des cellules anguleuses (les ostéoblastes) : ces premières cellules osseuses, beaucoup plus tard seulement, seront munies de nombreux et longs prolongements.

Les cavités formées au niveau de la ligne d'ossification sont les

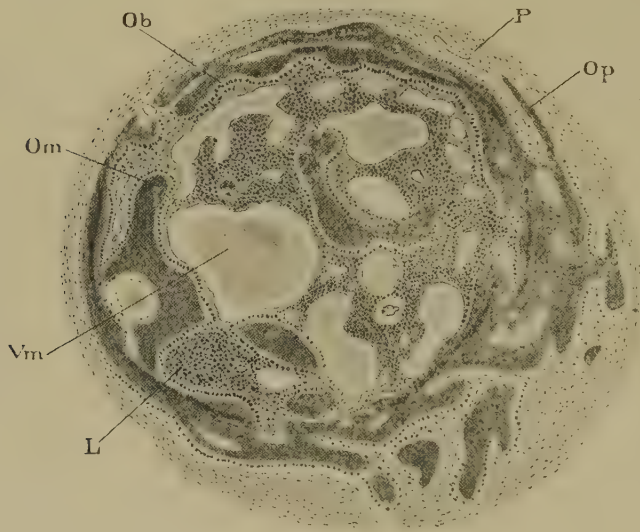


FIG. 441. — Fœtus humain de 3 mois et demi. Coupe transversale du fémur.

*P*, périoste; — *Op*, os périostique; — *Om*, os médullaire; — *Ob*, ostéoblastes tapissant la surface des travées osseuses d'une couche régulière, épithélioïde; — *Vm*, vaisseau médullaire; — *L*, tissu lymphoïde des espaces médullaires. 60 diam.

espaces médullaires primitifs; ils contiennent chacun une anse vasculaire entourée de cellules mésenchymateuses et de quelques cellules lymphoïdes.

La cause de la disposition sériée des capsules cartilagineuses au niveau de la ligne d'ossification est bien connue aujourd'hui. Elle est indépendante des vaisseaux dont elle précède la pénétration. Elle est en rapport avec l'allongement du modèle cartilagineux et avec l'orientation des divisions cellulaires dont l'axe est parallèle à l'axe de l'os (1).

Quant à la formation des cavités médullaires au niveau de la zone

(1) NICOLAS, *Développement des os* in *Traité d'anatomie* de POIRIER et CHARPY.

d'ossification, elle est sous la dépendance directe du bourgeonnement vasculaire. L'endothélium vasculaire et les cellules mésenchymateuses voisines y prennent la plus large part; le cartilage est érodé par la pénétration des vaisseaux et du tissu conjonctif embryonnaire, comme il l'était au niveau du premier point d'ossification diaphysaire. La résorption du cartilage se fait toujours suivant la direction des vaisseaux, comme on peut s'en rendre compte par l'observation d'os injectés (1).

Sur les os embryonnaires non injectés, le fond des espaces paraît rempli complètement par les globules rouges; on pourrait croire à l'existence d'une hémorragie. A la périphérie de ces îlots sanguins, on aperçoit une paroi endothéliale exactement appliquée contre le cartilage. L'anse vasculaire, à elle seule, peut donc produire la résorption.

Les premiers vaisseaux des espaces médullaires sont parallèles à l'axe de l'os et les premiers espaces sont allongés dans le même sens. Un peu plus tard seulement, les espaces médullaires s'anastomosent par des communications latérales: ainsi se forme le tissu spongieux.



FIG. 445. — Embryon de poulet du 14<sup>e</sup> jour. Coupe du fémur; espace médullaire primitif; tissu conjonctif périvasculaire; formation des myéloblastes et des myélocytes aux dépens des cellules mésenchymateuses.

V, V. vaisseaux; — E, endothélium vasculaire; — M, cellule mésenchymateuse; — My, myéloblaste; — L, leucocyte. 1.100 diam.

### Origine des premières cellules médullaires.

— Les anciens histologistes croyaient que les cellules cartilagineuses, devenues libres par la résorption des capsules, formaient les cellules médullaires. Aujourd'hui, nous pensons plutôt que les premières cellules médullaires sont des cellules mésenchymateuses qui ont pénétré avec les vaisseaux dans l'intérieur du modèle cartilagineux et sont parties du péri-chondre. Peut-être, comme l'admettent quelques auteurs, un certain nombre de cellules cartilagineuses survivent-elles et sont-elles

(1) RANVIER, *Traité technique*, 2<sup>e</sup> éd., 1889.

capables de se mélanger aux cellules mésenchymateuses de l'espace médullaire et de former ensuite des ostéoblastes ou des myéloblastes (1). Leur rôle est, en tout cas, accessoire.

Les espaces médullaires ne contiennent à ce moment que des vaisseaux, des cellules mésenchymateuses fusiformes ou ramifiées, des ostéoblastes, des myéloplaxes et des cellules lymphoïdes indifférentes. La moelle ne contient encore aucun des éléments qui la caractérisent plus tard. La présence des myéloblastes indifférents précède donc toujours l'apparition des éléments plus différenciés (2).

Cette moelle purement lymphoïde ne dure pas longtemps ; myélocytes granuleux et globules rouges nucléés ne tardent pas à y faire leur apparition (3). Ici, comme dans le mésenchyme, ces éléments se forment aux dépens des cellules lymphoïdes indifférentes (lymphoblastes, myéloblastes), nées elles-mêmes *in situ* de la transformation directe des cellules conjonctives embryonnaires.

**Formation des myélocytes et des leucocytes.** — Dans le protoplasma plus ou moins basophile des cellules lymphoïdes indiffé-



FIG. 446. — Embryon de poulet du 14<sup>e</sup> jour. Coupe de la moelle fémorale. Cellules lymphoïdes germinales dans le protoplasma desquelles apparaissent des granulations éosinophiles. Bichromate-subligné-formol. Eosine-orange-toluidine. 1.500 diam.

rentes, on voit apparaître des granulations très fines, acidophiles, d'abord discrètes et qui augmentent de nombre peu à peu. Le noyau perd ses nucléoles et acquiert un délicat réseau servant de support à la chromatine ; dans quelques cellules il devient réniforme. Ainsi s'est formé un myélocyte granuleux. Tous ces stades d'évolution présentent des mitoses. Comme cela a été admis pour la spermatogenèse (4), la division indirecte joue probablement un rôle dans ces différenciations successives.

Dans les premiers stades de la différenciation de la moelle, des granulations acidophiles peuvent apparaître, d'une manière générale, dans tous les éléments lymphoïdes formés aux dépens des cellules mésenchyma-

(1) Un certain nombre d'auteurs ont considéré les premières cellules médullaires comme des éléments apportés par le sang et diapédésés. Cette opinion doit être rejetée. Des auteurs plus récents ont admis que les premières cellules médullaires étaient formées par l'endothélium vasculaire ; mais cette manière de voir, peu acceptable, n'a pas été établie sur des observations précises.

(2) JOLLY, *S. de Biologie*, 31 mars 1906 ; — MAXIMOW, *Archiv f. mikr. Anatomie*, LXXVI, 1910.

(3) Diaphyses d'embryons de lapin de 50 millimètres, de cobaye de 40 millimètres, fœtus humains du 5<sup>e</sup> mois.

(4) REGAUD, *Archives d'an. micr.*, 1901.



teuses. C'est là, du reste, un fait général qu'on peut observer dans tous les cas où il existe une fabrication intense de leucocytes granuleux. Les étapes de l'évolution cellulaire habituelle peuvent être sautées.

Entre un myélocyte granuleux et un leucocyte définitif porteur des mêmes granulations, il existe des différences très nettes : elles concernent surtout le volume de la cellule, plus considérable dans le myélocyte, et la forme du noyau, large, ovale ou réniforme dans le myélocyte, polymorphe dans le leucocyte. La différence de volume s'explique vraisemblablement par la division cellulaire, des divisions successives et rapides donnant des cellules-filles plus petites (petits myélocytes) dont le noyau n'a plus qu'à subir une modification de forme. Les stades de cette évolution sont les mêmes pour les différents leucocytes granuleux : cellule lymphoïde indifférente — myélocyte granuleux — leucocyte granuleux à noyau polymorphe.

Chez les animaux dont les leucocytes polynucléaires ne contiennent pas de granulations distinctes, les stades évolutifs sont naturellement moins caractérisés : on voit seulement le protoplasme du myé-

loblaste perdre progressivement ses affinités tinctoriales pour les couleurs basiques et le noyau se transformer.

Des lymphocytes vrais se forment aussi par transformation directe des myéloblastes ; ils appartiennent constamment au tissu médullaire. Leur apparition peut être précoce ; on en voit, dans la jeune moelle lymphoïde, à côté des cellules lymphoïdes indifférentes. Ils peuvent, dans les jeunes stades, donner directement des leucocytes granuleux.

Les mégacaryocytes, toujours bien distincts des myéloplaxes, naissent des cellules lymphoïdes indifférentes par hypertrophie du protoplasma et du noyau. Ce dernier s'hypertrophie d'abord, puis subit des fissurations et enfin un bourgeonnement dû à l'épanouissement d'un noyau fissuré. La mitose pluripolaire représente, à partir d'un certain stade, le mode d'accroissement de ces cellules qui ne montrent jamais la division de leur corps cellulaire. Contrairement à une opinion souvent exprimée, elles ne contractent aucun rapport de continuité avec la charpente fibrillée de la moelle.

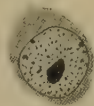


FIG. 447. — Fœtus humain de 5 mois. Moelle du fémur. Empreinte. Myéloblaste. 1.000 diam.



FIG. 448. — Fœtus humain de 5 mois. Moelle du fémur. Myélocyte à granulations éosinophiles. 1.200 diam.



FIG. 449. — Jeune rat âgé de 5 jours. Moelle du fémur. Mitose tripolaire d'un myéloblaste. 800 diam.

La formation des mastzelles est plus difficile à suivre. Les réactions qui les caractérisent s'appliquent à des leucocytes à noyau polymorphe, à des myélocytes à noyau arrondi et à des cellules conjonctives. Chez le rat, la plupart des mastzelles de la moelle sont des cellules conjonctives; c'est le contraire chez le lapin où les mastzelles conjonctives sont exceptionnelles. Chez le cobaye, la distinction est plus facile, parce que les myélocytes et leucocytes-mastzelles ont des grains dont la forme et les réactions se reconnaissent bien (1). Chez l'homme, on observe en petit nombre, des myélocytes à granulations basophiles métachromatiques, qui prennent naissance aux dépens des myéloblastes et se transforment en leucocytes-mastzelles à noyau polymorphe.



FIG. 450. — Fœtus de veau de 30 cm. Moelle osseuse du fémur. Myéloblaste (à gauche) et jeune mégacaryocyte (à droite). 1.200 diam.

**Formation des globules rouges.** — Dans les stades les plus jeunes de la formation de la moelle, lors de la pénétration des vaisseaux dans le modèle cartilagineux, et, plus tard, au stade de moelle lymphoïde, on peut naturellement voir des globules rouges nucléés dans les vaisseaux des espaces médullaires. Ces éléments appartiennent au sang de la circulation générale. Ils viennent d'ailleurs; ils ne sont pas formés dans la moelle. Il est possible qu'en certains points, le ralentissement de la circulation favorise, comme dans d'autres organes, la multiplication de ces cellules, mais c'est là un fait accessoire. Au niveau de la ligne d'ossification, les extrémités vasculaires sont quelquefois si dilatées, qu'elles remplissent souvent tout l'espace médullaire primitif et sont exactement accolées à la substance cartilagineuse; les hématies que contiennent ces vaisseaux paraissent remplir tout l'espace médullaire; si l'on ne voyait pas la paroi endothéliale mince qui les limite, on pourrait croire à la présence d'hématies et de globules rouges nucléés libres dans l'espace médullaire.

La formation des globules rouges nucléés dans la moelle est assez tardive, et chez la plupart des espèces, l'apparition de ces éléments coïncide avec celle des myélocytes granuleux. Il en est ainsi chez le cobaye et le lapin. Chez le rat et la souris, ils n'apparaissent guère



FIG. 451. — Fœtus humain de 5 mois. Moelle du fémur. Deux mégakaryoblastes dont l'un est en mitose. 1.100 diam.

(1) JOLLY, *Archives d'anatomie micr.*, III, 1900; — DOWNEY, *Folia hæmatologica*, XIX, 1915.

que chez des fœtus à terme, et même après la naissance. Chez l'homme, ils apparaissent au 4<sup>e</sup>-5<sup>e</sup> mois.

La formation des globules rouges nucléés n'est pas différente, ici, de ce qu'elle est dans d'autres tissus hémapoïétiques embryonnaires. La cellule lymphoïde indifférente se transforme : le noyau diminue de volume ; le nucléole disparaît, le réseau chromatique se régularise ; le protoplasma perd graduellement son affinité pour les couleurs basiques pour prendre, par les colorations combinées, les teintes intermédiaires qui annoncent l'apparition de l'hémoglobine. Ainsi naissent des *mégalo blasts* qui, dans la moelle normale, pendant l'hémapoïèse normale, sont simplement des stades jeunes de l'évolution des globules rouges nucléés. Progressivement, le protoplasma polychromatophile acquiert une affinité plus énergique pour la couleur acide, pour la fuchsine acide, l'éosine, puis pour l'orange ; il devient homogène, puis vitreux. Ces caractères microscopiques indiquent la formation graduelle de l'hémoglobine. Ces stades de maturation correspondent à la 2<sup>e</sup> génération de cellules sanguines ; il ne se forme pas, dans la moelle, au moins à l'état normal, d'hématies comparables aux hématies primordiales de l'aire vasculaire. La réduction de volume

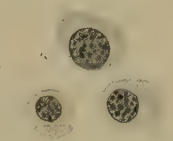


FIG. 452. — Fœtus humain de 5 mois. Moelle du fémur. Globules rouges nucléés. 1.200 diam.

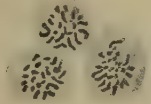


FIG. 453. — Rat de 10 jours. Moelle du fémur ; 3 globules rouges nucléés en mitose. 1.200 diam.

du mégalo blast au cours de l'évolution cellulaire est due, en partie, aux mitoses successives qui, comme dans les myélocytes, influencent peut-être ces différenciations.

Ainsi se forment, dans le tissu médullaire, en dehors des cavités vasculaires, et à côté des myélocytes, des groupes de globules nucléés, riches en hémoglobine, qui correspondent aux normoblastes. Ils perdent leur noyau par un mécanisme que nous avons déjà étudié et qui consiste essentiellement dans une transformation morphologique et histo-chimique et accessoirement, dans l'expulsion du résidu nucléaire dégénéré. Ces résidus nucléaires expulsés sont phagocytés surtout par les cellules conjonctives et endothéliales.

L'ordre d'apparition des différents éléments médullaires est, en général, le même. C'est ce qu'il est facile de constater, par exemple, chez le cobaye, en examinant la moelle rouge diaphysaire chez des embryons de 40 à 100 millimètres, cette dernière dimension corres-

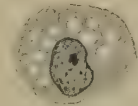


FIG. 454. — Fœtus humain de 5 mois. Moelle du fémur. Jeune cellule adipeuse. 1.200 diam.

pendant à des fœtus à terme (1). La moelle ne contient d'abord que des myéloblastes, des ostéoblastes et des myéloplaxes. Les myélocytes granuleux apparaissent ensuite, puis les leucocytes à noyau polymorphe et les globules rouges nucléés.

Chez l'homme, la différenciation de la moelle rouge diaphysaire s'accomplit dans le cours des 4<sup>e</sup> et 5<sup>e</sup> mois de la vie intra-utérine.

Chez un fœtus de cinq mois, la moelle du fémur contient surtout

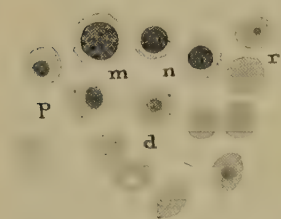


FIG. 455. — Fœtus de mouton de 25 cm. Moelle costale. Globules rouges aux différents stades de leur évolution.

*m*, mégakaryoblaste; — *n*, normoblastes; — *p*, normoblastes à noyau pycnotique; — *d*, normoblaste à noyau en train de disparaître; dans cette préparation, colorée par la double coloration hémateïne-safranine, le noyau, en *m*, *n*, *p*, est coloré par l'hémateïne; en *d*, par la safranine; *r*, hématie contenant un reste nucléaire. 1.200 diam.

des myéloblastes et des globules rouges nucléés, normoblastes et mégakaryoblastes. Les myélocytes granuleux existent déjà, ainsi que les leucocytes polynucléaires, mais ils sont moins nombreux que les myélocytes à protoplasma homogène. On observe des myéloplaxes, mais peu ou pas de mégakaryocytes. Les cellules adipeuses commencent à se former. Cette évolution se poursuit dans les mois suivants et la différenciation est achevée à la fin de la vie intra-utérine (2).

La transformation de la moelle lymphoïde en moelle hémopoïétique s'étend du centre de la diaphyse vers la ligne d'ossification avec une grande rapidité. Elle marche dans le sens du courant sanguin artériel. La différenciation est donc

toujours plus avancée au centre de la diaphyse que vers les épiphyses.

**Relations histogénétiques des différentes cellules sanguines.** — L'étude du développement de la moelle osseuse, complétant les résultats obtenus par l'étude de l'hématopoïèse dans le sac vitellin (3), dans le tissu conjonctif et le foie embryonnaire (4) et chez l'adulte, au cours des différents états pathologiques (5), permet de clore les longues discussions qui ont eu lieu sur les relations histogénétiques des différentes cellules sanguines. Dans la moelle rouge, la cellule-mère est représentée par le *myéloblaste*. Dans son état le plus carac-

(1) JOLLY et ACUNA, *Archives d'an. micr.*, VII, 1905; — JOLLY, *S. de Biologie*, 31 mars 1906.

(2) Voir ENGEL, *Archiv f. mikr. An.*, LIII, 1898; — HORTWITZ, *Wiener med. Woch.*, 1904.

(3) Voir ch. X.

(4) Voir ch. XI.

(5) Voir plus loin ch. XVI et XVII.



téristique, c'est une cellule assez grosse, à protoplasma colorable par les couleurs nucléaires, à noyau toujours volumineux, arrondi, ovalaire et nucléolé. Cette cellule représente un stade de maturation; c'est elle surtout qui se multiplie. Mais des cellules plus évoluées, nées de la différenciation progressive du myéloblaste, les myélocytes granuleux, sont capables aussi de se multiplier par mitose, aux stades les plus jeunes de leur évolution. Arrivé à son état de complet développement (1), le *myéloblaste*, dans la moelle osseuse, forme surtout des myélocytes granuleux. Mais c'est une forme très voisine qui se différencie pour former les cellules-mères des globules rouges nucléés (*mégalo blastes*, *érythro blastes*) qui, comme les myélocytes, sont capables, eux-mêmes, de se multiplier par mitose, et de faire souche. Le *myéloblaste* est l'analogue de la *cellule lymphoïde germinale* du tissu conjonctif embryonnaire qui forme, presque exclusivement, des leucocytes (leucocytes granuleux et lymphocytes); il est l'analogue aussi de la *cellule sanguine primitive* de l'aire vasculaire et du sac vitellin qui, elle, forme surtout des hématies. Il n'y a donc pas lieu d'admettre des formes-mères distinctes. Une *cellule lymphoïde indifférente*, plus ou moins grosse, à protoplasma plus ou moins basophile, à noyau toujours volumineux et nucléolé, est capable, suivant les cas, de se différencier en un myélocyte ou en un érythroblaste. Les myélocytes, par multiplication et différenciation, forment les leucocytes granuleux à noyau polymorphe, analogues à ceux du sang, cellules achevées et incapables d'un retour en arrière ou d'une évolution ultérieure; elles arrivent dans le liquide sanguin, émigrent, jouent leur rôle et meurent. Les érythroblastos se multiplient également, acquièrent de l'hémoglobine, puis se transforment en hématies définitives.

Les différentes variétés de leucocytes que nous apercevons dans le sang sont donc, presque toutes, les stades ultimes de la différenciation de formes mères. Cette évolution cellulaire, aux différentes étapes de laquelle peuvent se faire des mitoses diminuant le volume de la cellule, ressemble beaucoup, dans ses traits essentiels, à celle qu'on voit dans certains épithéliums et, en particulier, dans l'épithélium séminal dont les produits complètement différenciés vont, comme les cellules sanguines, jouer leur rôle très loin de leurs foyers d'origine (2).

Dans ces dernières années, surtout à la suite des études faites sur les leucémies

(1) Qui correspond au myélocyte basophile de Dominici.

(2) JOLLY, *Soc. de Biologie*, 22 novembre 1902; *Archives d'an. micr.*, III, 1900, et VI, 1907.

aiguës (1), on a cherché à distinguer au-dessus du *myéloblaste*, une cellule indifférenciée et moins évoluée que lui, qui serait la véritable cellule-mère commune des globules rouges et des globules blancs. Il est certain que le « leucoblaste » de beaucoup de leucémies aiguës est une cellule distincte du myéloblaste caractéristique (myélocyte basophile). Mais dans la moelle osseuse, il n'y a pas lieu d'en faire une forme spéciale. Sous peine d'arriver à des complications inutiles, en désaccord même avec les faits, il faut donner au terme de *myéloblaste* un sens assez large. Quant aux cellules décrites sous le nom de formes d'irritation (cellules de Türk), il faut les considérer surtout, semble-t-il, comme des formes aberrantes de myéloblastes.

Les *lymphocytes* vrais, qui appartiennent aussi à la moelle osseuse, ne sont pas des formes mères, mais des éléments nés de la multiplication des cellules germinatives dans les centres leucoformateurs ; ce sont aussi des stades d'attente, car ils sont capables, eux-mêmes, dans certains cas, de se transformer en myéloblastes ou leucoblastes qui sont les stades de maturation aptes à la multiplication.

Au cours du développement de la moelle osseuse, de même qu'au cours du développement du tissu conjonctif embryonnaire, on voit les cellules mésenchymateuses se transformer directement en *cellules lymphoïdes germinatives*, qui sont identiques aux *myéloblastes*. Partant de ces faits, certains auteurs ont voulu faire de la cellule conjonctive la véritable cellule-mère commune des cellules sanguines, et, par des analogies forcées, ils ont fait rentrer dans cette cellule souche les grosses cellules arrondies de la lymphe péritonéale, des sinus de ganglions, qui ne sont qu'un état fonctionnel, réactionnel, d'une cellule endothéliale ou conjonctive. On en est arrivé ainsi à faire du grand mononucléaire du sang (monocyte) et de la lymphe une cellule identique à celle des centres germinatifs des ganglions et la véritable cellule-mère de toutes les cellules sanguines (2). Mais c'est là un abus reposant sur la confusion d'états fonctionnels avec des stades de différenciation (3).

Une dernière question se pose, celle des relations des *myéloblastes* avec les *cellules germinatives* des ganglions. Dans les centres germinatifs des ganglions lymphatiques (4), il apparaît des *leucoblastes*, semblables aux *myéloblastes* de la moelle. Mais cependant, ceux qui sont caractéristiques, qui ont un protoplasma basophile, ne sont pas très nombreux. Beaucoup de cellules-mères des centres germinatifs des ganglions et de la rate ont un protoplasma peu colorable par les couleurs basiques. Destiné à former des lymphocytes, matériel nucléaire, le protoplasma de ces éléments se charge moins de ces substances de réserve, colorables par les couleurs nucléaires et qui semblent destinées dans la plupart des myéloblastes à former, soit la préhémoglobine, soit les progranulations leucocytaires,

(1) Voir chap. XVII.

(2) Ainsi le « lymphoïdocyte » de PAPPENHEIM correspond à la fois au leucoblaste de la leucémie aiguë, au leucoblaste des centres germinatifs des ganglions, au grand mononucléaire du sang, aux grands mononucléaires des sinus lymphatiques des ganglions, aux grands mononucléaires de la lymphe péritonéale, etc.

(3) On peut voir dans la cellule conjonctive jeune, indifférente, dans la cellule mésenchymateuse, la véritable cellule-mère de toutes les cellules sanguines. Cette conception n'est pas en désaccord avec les faits ; mais elle n'éclaire pas beaucoup le problème, car la cellule conjonctive jeune n'est pas encore une cellule lymphoïde et rien ne permet encore de prévoir dans quelle direction elle évoluera.

(4) Voir plus loin ch. XIII.

support probable de diastases. La distinction d'un leucoblaste et d'un myéloblaste n'a donc qu'une valeur toute relative. Elle n'est pas fondamentale. Dans la moelle, la cellule lymphoïde germinale acquiert tous ses caractères ; elle forme surtout des myélocytes et des érythroblastes. Dans les centres germinatifs de la rate et des ganglions, son protoplasma ne prend pas toujours l'aspect caractéristique du protoplasma des myéloblastes ; elle forme presque uniquement des lymphocytes. Mais la preuve qu'il n'y a pas à opposer ces différents tissus, c'est le fait que la moelle forme des lymphocytes à l'état normal, qu'elle peut en former beaucoup dans certains états pathologiques et qu'inversement, les ganglions peuvent fabriquer, rarement il est vrai, des érythroblastes et des myélocytes.

Une des idées théoriques qui ont rendu difficile l'intelligence de ces phénomènes, c'est la croyance que l'évolution cellulaire fonctionnelle, dans le tissu déjà formé, était toujours calquée sur l'histogenèse. Dans le fonctionnement normal, les globules rouges et les leucocytes que la moelle déverse dans le sang proviennent de la différenciation de cellules-mères déjà évoluées (myélocytes, érythrocytes nucléés) et de leurs multiplications, donc, de deux souches distinctes, et c'est seulement lorsque le tissu formateur fait un effort plus grand, à la suite d'une hémorragie, d'une irritation, par exemple, que ces foyers distincts (myélocytaires, érythrocytaires), s'étendent aux dépens de cellules-mères communes (myéloblastes). En d'autres termes, dans le fonctionnement normal, la série complète de l'évolution embryonnaire ne se déroule pas toujours, et il y a le plus souvent des foyers distincts de formation de globules rouges et de globules blancs où les cellules se multiplient par mitose et achèvent leur différenciation.

Dans cette différenciation, les mitoses successives jouent vraisemblablement un rôle. Pour former un myélocyte, le myéloblaste caractéristique, de taille assez grande, élabore simplement des grains. Mais la cellule lymphoïde basophile indifférente, qui, par formation d'hémoglobine, se transforme en érythroblaste, est un myéloblaste plus petit, né ordinairement de la mitose d'un gros myéloblaste (1). Dans des cas plus rares, le lymphocyte, cellule d'attente, est capable de se transformer directement en leucoblaste (petit myéloblaste) ou en érythroblaste.

**Formation du tissu de charpente.** — Le tissu de charpente est d'abord représenté, dans la moelle embryonnaire, par le mésenchyme de la moelle muqueuse primaire, formé de cellules ramifiées anastomosées et de fibrilles délicates. Lorsque cette moelle muqueuse se transforme en moelle lymphoïde, cette trame conjonctive subsiste, mais son importance relative s'atténue progressivement. On la rencontre surtout autour des vaisseaux où le tissu conjonctif fibrillaire devient plus abondant ; les cellules conjonctives étoilées se disséminent ; elles sont plus nombreuses contre la paroi des cavités médullaires, à la surface de la cavité diaphysaire. Les fibrilles, parties des vaisseaux, constituent un réseau extrêmement lâche, nullement comparable au tissu réticulé des ganglions lymphatiques ; mais comme les fibrilles du tissu réticulé, elles ne donnent pas de collagène. Au cours de l'évolution ultérieure de la moelle, dans l'organisme adulte, et sous l'influence de l'âge ou de causes pathologiques, la moelle osseuse peut se transformer

(1) Ces mitoses qui réduisent la taille des cellules ont été appelées *élassotiques* ou *diminutives* (DUBIN). Le terme de mitose réductionnelle est réservé aux mitoses dans lesquelles le nombre des chromosomes est réduit. Il est possible que de véritables mitoses réductionnelles existent dans l'évolution des cellules sanguines comme dans l'évolution des cellules sexuelles, mais elles ne sont pas encore connues.



en tissu conjonctif véritable, formé de fibrilles collagènes : c'est la *moelle fibreuse*, distincte de la moelle muqueuse embryonnaire. Dans cette dernière, une partie des cellules mésenchymateuses se transforment en cellules lymphoïdes indifférentes. Quand la moelle est devenue lymphoïde, c'est la multiplication et la différenciation des cellules lymphoïdes indifférentes qui assure la fabrication des différents éléments sanguins. Par contre, les cellules mésenchymateuses continuent à former des myéloplaxes, des ostéoblastes et des cellules adipeuses, dont la parenté avec les éléments conjonctifs de la moelle reste toujours assez étroite.

Les cellules adipeuses apparaissent en général assez tard, à la fin de la parturition et même après la naissance (lapin, rat, etc.). Chez d'autres espèces, elles apparaissent plus tôt. C'est ce qu'on voit chez les animaux dont le développement intra-utérin est long. Les os longs de fœtus de veau de 40 à 50 centimètres, de fœtus humains de 5 mois environ, permettent d'observer l'apparition des gouttelettes graisseuses dans les cellules conjonctives.

### **Formation de la moelle dans l'os périostique. Canaux de Havers.**

**Canal médullaire.** — Des phénomènes analogues à ceux que nous venons d'étudier peuvent être observés dans les espaces médullaires de l'os périostique. Ces espaces, appelés quelquefois canaux de Havers primitifs, sont larges, irréguliers, et ne ressemblent en rien aux canaux de Havers futurs. Le tissu qu'ils contiennent, formé de cellules mésenchymateuses et de vaisseaux, se confinue avec la couche profonde du périoste dont il n'est qu'un prolongement. Les cellules périphériques de l'espace médullaire se transforment en ostéoblastes qui fabriquent des couches concentriques de substance osseuse entre lesquelles ils sont incorporés sous forme de cellules osseuses. Ainsi se forment les systèmes lamellaires concentriques, entourant chacun une cavité tubulée, le canal de Havers. Au centre du canal de Havers se trouvent des vaisseaux entourés d'une petite quantité de moelle. Cette moelle ne se développe pas et elle est à peu près négligeable au point de vue de l'hémopoïèse.

L'os périostique fœtal représente le résultat de l'accroissement de l'os en largeur tandis que l'os enchondral représente le résultat de l'accroissement de l'os en longueur. Quant à la formation des systèmes de Havers, plus tardive, c'est un phénomène de consolidation qui aboutit à la formation de l'os compact du tube diaphysaire. Bien avant l'apparition des systèmes de Havers, en effet, il se produit dans l'os enchondral une résorption du tissu spongieux qui aboutit à la formation du canal médullaire. Ce canal apparaît d'abord dans les parties les plus anciennes de la diaphyse et la raréfaction du tissu osseux progresse ensuite vers les épiphyses où il reste, attendant à la ligne d'ossification, une couche plus ou moins épaisse d'os spongieux. Cette résorption, ici encore, est due aux vaisseaux, aux cellules conjonctives et aux myéloplaxes. Les cellules lymphoïdes n'y jouent probablement qu'un rôle secondaire (1).

Ces phénomènes de résorption ne sont pas limités à l'os enchondral ; ils atteignent aussi l'os périostique dont les couches internes disparaissent. Le canal médullaire s'agrandit, de nouvelles couches d'os périostique se forment sous le périoste ; l'os s'épaissit. Les espaces primitifs sont comblés par des dépôts succes-

(1) La formation du canal médullaire produit l'allégement de l'os ; elle permet à l'os d'augmenter de volume sans augmenter démesurément de poids ; les systèmes de Havers viennent transformer la diaphyse en un tube rigide beaucoup plus solide que ne le serait un os spongieux de même forme et de mêmes dimensions.



sifs de lamelles osseuses. Cette première génération de systèmes de Havers est résorbée elle-même par la moelle; ces phénomènes se produisent plusieurs fois, d'où la présence, dans l'os compact adulte, de ces systèmes intermédiaires qui sont des restes de générations antérieures de systèmes de Havers, certains contenant des fibres de Sharpey et représentant des restes de l'os périostique (1). Ce sont ces phénomènes combinés de résorption et d'apport qui donnent à l'os sa forme définitive. Ils ne sont pas limités à la période embryonnaire, mais se continuent, comme on le sait, pendant tout le développement du squelette (2).

On a beaucoup discuté pour savoir ce que deviennent les cellules osseuses pendant ces phénomènes de résorption. Certains auteurs admettent encore qu'elles sont mises en liberté et se transforment de nouveau en cellules conjonctives de la moelle. Il est bien probable que cette destinée ne s'applique qu'à un très petit nombre d'entre elles; la grande majorité disparaissent.

**Formation de la moelle dans les os précédés d'une ébauche fibreuse.** — Un certain nombre d'os ne sont pas précédés d'un modèle cartilagineux; l'apparition du tissu osseux se fait dans un tissu fibreux préexistant. C'est ainsi que se développent les os de la voûte du crâne. L'ossification ressemble à celle de l'os périostique; les fibrilles conjonctives, plus ou moins associées en faisceaux, forment, dans la membrane, une sorte de réseau. A la surface des travées de ce réseau sont disposés des ostéoblastes, cellules conjonctives embryonnaires transformées, qui sont bientôt englobés par une croûte osseuse. Les espaces intermédiaires à ces travées sont les espaces médullaires; ils sont remplis d'un tissu conjonctif jeune ayant les caractères d'un tissu muqueux. Cette moelle muqueuse primordiale se transforme plus tard en moelle lymphoïde et en moelle rouge, comme dans les espaces médullaires primitifs de l'os périostique des diaphyses.

**Évolution de la moelle osseuse pendant la vie extra-embryonnaire.** — Chez la plupart des Mammifères, au moment de la naissance, les os longs sont formés en grande partie de tissu spongieux; il existe un canal diaphysaire, mais il n'occupe qu'une partie de la longueur de la diaphyse; il est rempli par une moelle rouge très fluide, très sanguine. Cette moelle est déjà complètement différenciée. Chez les mammifères dont la parturition est courte, dont les petits naissent dans un état de développement peu avancé, la moelle, comme le sang, n'achève sa différenciation qu'après la naissance. C'est ce qu'on voit, par exemple, chez le rat blanc (3). Ce n'est que dans les derniers stades de la vie embryonnaire que la moelle lymphoïde commence à se différencier. Du 1<sup>er</sup> au 7<sup>e</sup> jour après la naissance, la moelle rouge des diaphyses contient, à côté des myéloplaxes et des cellules conjonctives, de grosses cellules lymphoïdes indifférentes et de nombreux euocytes à noyau polymorphe. Les cellules éosinophiles et les hématices nucléées

(1) L'os médullaire, aussi bien que l'os périostique, possède ainsi, chez les Mammifères, des canaux de Havers. Seuls, les systèmes intermédiaires déterminent la structure spéciale de l'os périostique; ils représentent la première génération de système de Havers de l'os périostique, et pour cette raison, contiennent seuls des fibres de Sharpey.

(2) Lorsqu'ils s'arrêtent, la moelle dépose, sur la paroi du canal diaphysaire, une couche de lamelles osseuses concentriques que l'on voit nettement dans les os longs de l'homme et qui constituent le système des lamelles périmédullaires.

(3) JOLLY, *S. de Biologie*, 31 mars 1906.

existent, mais peu nombreuses. Au 8<sup>e</sup> jour, les éléments hémoglobiques augmentent. On trouve nombreuses, les unes à côté des autres, toutes les formes évolutives, depuis les mégalo blastes jusqu'aux normoblastes à noyau condensé. Les myélocytes granuleux sont encore peu nombreux et les cellules d'Ehrlich sont exceptionnelles.

La poussée de globules rouges s'accroît les jours suivants, et vers le 15<sup>e</sup> jour après la naissance, ce qui domine, dans la moelle rouge, ce sont les cellules hémoglobiques avec toutes leurs formes d'évolution et des mitoses excessivement nombreuses. Ces caractères persistent encore quelques jours, puis ils s'atténuent ; les leucocytes, myélocytes, mégacaryocytes et mastzelles augmentent peu à peu de nombre. C'est seulement vers la fin du 2<sup>e</sup> mois que la moelle acquiert sa composition cellulaire définitive. Dans le sang, chez le jeune rat, c'est du 8<sup>e</sup> au 20<sup>e</sup> jour après la naissance que se fait l'accroissement le plus actif du nombre des globules rouges ; or, c'est justement à cette période de la vie que correspond, dans la moelle osseuse, la multiplication la plus intense des hématies nucléées.

Chez les Oiseaux, la différenciation de la moelle se poursuit aussi pendant quelque temps après l'éclosion (voir plus loin).

L'histogénèse de la moelle osseuse peut être suivie aussi, chez les Mammifères, pendant la vie extra-utérine dans le tissu osseux qui apparaît tardivement dans les cartilages du larynx, par exemple chez l'homme, vers l'âge de 30 ans (1). Elle a été aussi étudiée dans les formations osseuses pathologiques qu'on obtient expérimentalement, par exemple, chez le lapin, dans le rein à la suite de la ligature des vaisseaux (2). Les faits observés ne diffèrent pas essentiellement de ceux qu'on voit dans le tissu spongieux et dans les diaphyses et que nous avons étudiés plus haut. Ils tendent à nous montrer aussi que les éléments différenciés divers de la moelle osseuse proviennent tous d'une jeune cellule conjonctive par l'intermédiaire d'une cellule lymphoïde indifférente, le myéloblaste.

**Involution adipeuse de la moelle.** — Pendant les premiers temps de la vie extra-utérine, la moelle rouge des différents os continue à se développer ; le canal diaphysaire se creuse progressivement et il se remplit d'une pulpe rouge analogue à celle qui infiltre le tissu spongieux. Mais, chez un grand nombre d'espèces, il arrive un moment où la moelle commence à subir en différents points du squelette une transformation adipeuse. C'est là une véritable *involution*, car, en même temps qu'il se charge de cellules graisseuses, le tissu de la moelle perd progressivement ses cellules sanguines.

L'époque à laquelle se fait, chez l'homme cette transformation n'est pas encore bien précisée. Chez les enfants, pendant les deux ou trois premières années de la vie, on trouve toujours de la moelle rouge dans les diaphyses. L'involution adipeuse paraît commencer vers l'âge de 6 à 7 ans (3) et la transformation est à peu près accom-

(1) CHIEVITZ, *Archiv f. Anatomie*, 1882.

(2) MAXIMOW, *Ziegler's Beiträge zur path. Anatomie*, XLI, 1907. Voir aussi GIERKE, *Ziegler's Beiträge*, suppl. VII, 1905.

(3) NEUMANN, *Centralbl. f. med. Wiss.*, 1882.

plie vers la 15<sup>e</sup> année (1). Les cellules adipeuses augmentent progressivement de nombre, tandis que la proportion des cellules lymphoïdes diminuent. La graisse apparaît sous forme de petites gouttelettes dans des cellules qui paraissent appartenir à la charpente conjonctive.

La transformation adipeuse commence dans les os des extrémités des membres, dans les phalanges, les métacarpiens et métatarsiens et suivant une direction centripète, gagne progressivement le tronc, de telle sorte que les parties supérieures du fémur et de l'humérus sont les dernières à se transformer (2). Inversement, lorsqu'à la suite de diverses maladies, la moelle adipeuse se transforme en moelle rouge, la substitution se fait en sens inverse ; elle est centrifuge et va de la racine du membre vers son extrémité distale. Il résulte donc de ces observations que chez l'homme adulte, normal, les épiphyses des os longs contiennent presque toujours de la moelle adipeuse et non de la moelle rouge. Au lieu d'opposer, comme on le fait souvent, diaphyses et épiphyses, il faut opposer les os du tronc aux os des membres : les premiers contiennent de la moelle rouge, lymphoïde, les seconds contiennent de la moelle adipeuse (3). On comprend maintenant pourquoi, lors de la régénération de la moelle sous l'influence d'une cause générale, chez l'homme adulte, les phalanges et les métatarsiens contiennent pour ainsi dire toujours de la moelle adipeuse ; c'est que ce sont les derniers os à subir la régénération (4).

Ces conclusions de *Neumann* sur la marche de l'involution adipeuse sont parfaitement exactes ; mais elles n'ont cependant pas une valeur absolue, surtout pour la marche de la régénération. Au cours du développement normal, la marche de la formation de la moelle lymphoïde est centrifuge. Chez certaines espèces, la transformation est si rapide qu'elle paraît simultanée ; presque toujours cependant, elle est moins avancée dans les phalanges et les métatarsiens que dans les diaphyses. L'involution adipeuse est en général plus avancée au centre du canal diaphysaire qu'à la périphérie ; contre la paroi de la diaphyse, il reste toujours un peu de moelle rouge ;

(1) POFICK, *Virchow's Archiv*, LVI, 1872.

(2) NEUMANN, 1882, l. c., et *Virchow's Archiv*, CXIX, 1890.

(3) Dans certains cas, on peut trouver de la moelle rouge dans les épiphyses supérieures de l'humérus et du fémur attenant au tronc, et dans la portion immédiatement adjacente à la diaphyse.

(4) RANVIER a montré (*Traité technique*) que chez le lapin, le rat et le cobaye, les vertèbres caudales contiennent de la moelle adipeuse tandis que les vertèbres du tronc renferment toujours de la moelle rouge. En général, chez l'homme, les dernières phalanges renferment de la moelle fibreuse.

c'est de cette couche corticale que part la régénération de la moelle lymphoïde.

L'involution adipeuse ne s'applique qu'aux os des membres et aux vertèbres caudales. Les vertèbres du tronc, les os de l'épaule et de la cage thoracique (côtes, sternum), les os du bassin, au moins en partie, contiennent de la moelle rouge.

Chez certaines espèces animales, l'involution adipeuse est très lente et jamais complète ; c'est ce qu'on voit chez le lapin, où, même chez des individus complètement développés et dépassant le poids de 3 kilogs, on trouve dans la diaphyse fémorale une moelle adipeuse encore très riche en tissu lymphoïde. Chez d'autres (rat, cobaye, souris, etc.), elle ne se produit pas : la moelle reste rouge.

La moelle adipeuse, dans les diaphyses de l'homme, est en général de couleur jaune, comme le pannicule sous-cutané ; elle peut apparaître cependant rougeâtre lorsqu'elle est très congestionnée : à la loupe, on aperçoit les petits vaisseaux remplis de sang. Cette moelle adipeuse hyperémisée ne doit pas être confondue avec la moelle rouge véritable qui est formée par du tissu lymphoïde.

**Involution fibreuse.** — Chez les individus âgés, la moelle peut subir une involution fibreuse : elle est transformée en un tissu conjonctif véritable formé surtout de fibrilles collagènes. Cette moelle fibreuse, distincte de la moelle conjonctive embryonnaire ou moelle muqueuse, se trouve déjà chez l'homme adulte, dans les phalanges terminales et dans les espaces sous-périostiques. Chez les vieillards, et dans certains cas pathologiques, on peut la trouver dans le tissu spongieux.

La moelle peut subir encore une *involution gélatineuse* que nous étudierons un peu plus loin à propos de l'inanition.

**Histogenèse et involution de la moelle osseuse chez les Oiseaux**  
**Résorption de la moelle au cours de la pneumatisation des os.** — Comme chez les Mammifères, l'origine du tissu médullaire se trouve dans le tissu conjonctif embryonnaire qui forme le périchondre et qui pénètre avec les vaisseaux dans le modèle cartilagineux de l'os. Chez le poulet, pour la diaphyse fémorale, le phénomène commence au 8<sup>e</sup> jour de l'incubation (1).

La moelle qui remplit les cavités médullaires est d'abord formée simplement par du tissu muqueux. Vers le 40<sup>e</sup> jour, elle commence à se transformer en moelle lymphoïde : on voit apparaître des cellules lymphoïdes indifférentes qui se

(1) DANTSCHAKOFF, *Archiv f. mikr. An.*, LXXIV, 1909. Dans la résorption du cartilage, les myéoplaxes joueraient ici un rôle important et précoce : un grand nombre de cellules cartilagineuses subsisteraient et se transformeraient en cellules mésenchymateuses étoilées



forment sur place aux dépens des cellules mésenchymateuses. Vers le 12<sup>e</sup>-14<sup>e</sup> jour, elles donnent des myélocytes granuleux et des leucocytes. Elles forment aussi des lymphocytes, capables eux-mêmes de donner des plasmazelles, des mastzelles et des cellules fusiformes (thrombocytes). Enfin les cellules lymphoïdes indifférentes se transforment aussi en érythroblastes, globules rouges nucléés arrondis, peu riches en hémoglobine, qui se transforment eux-mêmes en hématies elliptiques, définitives, comme dans le sac vitellin. L'évolution des hématies se fait surtout en dedans des vaisseaux tandis que l'évolution des leucocytes se passe en dehors d'eux.

A la fin de l'incubation, chez le poulet, la moelle du fémur a acquis à peu près sa structure définitive. Cependant sa différenciation se poursuit encore quelque temps. Pendant les semaines qui suivent l'éclosion, on voit apparaître des foyers de lymphocytes à la périphérie desquels se trouvent des leucocytes granuleux, qui, d'après *Dantschakoff*, seraient formés directement aux dépens de ces lymphocytes.

A aucun moment il ne se forme de mégacaryocytes. Ces éléments ne se voient que dans la moelle des Mammifères, sans qu'on puisse soupçonner encore la raison de cette particularité. Enfin, chez le poulet, comme chez un grand nombre d'oiseaux, la plupart des diaphyses contiennent pendant très longtemps de la moelle rouge ; mais celle-ci est en partie résorbée au cours de la pneumatisation des os.

Comme on le sait depuis longtemps, les cavités d'un grand nombre d'os, chez les Oiseaux, contiennent de l'air et communiquent avec les sacs aériens et par eux avec le poumon (1). Ces cavités osseuses pneumatiques occupent en général les os du tronc et ceux de la racine des membres (humérus et fémur). Elles ne sont pas remplies entièrement par l'air, mais contiennent du tissu médullaire. Pendant les semaines qui suivent l'éclosion, l'os n'est pas pneumatisé ; quelques semaines après l'éclosion, à un moment qui varie suivant l'espèce et suivant l'os, les cavités osseuses sont progressivement envahies par l'air des sacs aériens.

Le mécanisme de la pénétration de l'air n'est pas encore bien élucidé. Une seule chose est certaine, c'est que la résorption de la moelle se fait progressivement, de proche en proche, depuis le trou pneumatique qui fait communiquer avec l'os le sac aérien. Lorsque le trou pneumatique se forme, l'air ne pénètre donc pas dans des cavités préformées. Suivant certains auteurs, l'air pénètre seul dans l'os ; à son contact direct, la moelle régresse progressivement. Suivant d'autres, c'est le sac aérien lui-même qui est l'agent de cette pénétration : l'épithélium dont il est revêtu et qui est une dépendance de l'épithélium pulmonaire bourgeonnerait dans la cavité de l'os, comme une tumeur kystique (2). Mais si cette manière de voir est exacte, les cavités pneumatiques osseuses devraient être revêtues d'un épithélium. Or, on n'a pas réussi jusqu'ici à en démontrer l'existence d'une manière satisfaisante (3).

(1) Dès le milieu du dix-huitième siècle, HUNTER montrait qu'on pouvait faire respirer un coq malgré la ligature de la trachée, si on amputait l'aile et ouvrait à l'air la cavité diaphysaire de l'humérus. La pneumatisation est en rapport avec la fonction du vol ; elle existe aussi chez des oiseaux qui ne volent pas, mais dont elle favorise la course rapide. (Cf. MILNE-EDWARDS, *Leçons sur la physiologie*, II, 1857, p. 355.) D'après les recherches paléontologiques, la pneumatisation serait apparue déjà dans le squelette de certains reptiles fossiles.

(2) WILDERMUTH, *Jenaische Zeitschrift*, XI, 1877 ; — STRASSER, *Morphologisches Jahrbuch*, III, 1877.

(3) KENNEL, *Étude du développement et de la moelle osseuse des oiseaux*, 1910 ; — BLUMSTEIN-JUDINA, *An. Hefte*, XXIX, 1905.

Dans l'humérus du poulet, pendant les trois premières semaines de la vie extra-ovulaire, le canal diaphysaire est rempli de moelle rouge. Le trou pneumatique apparaît du 12<sup>e</sup> au 21<sup>e</sup> jour. Il est situé à la face interne du col huméral et fait communiquer la diaphyse avec le sac claviculaire. Vers l'âge de 2 mois, le canal diaphysaire est à peu près vidé de sa moelle.

Devant l'extension croissante de la cavité pneumatique, la moelle lymphoïde se transforme en une moelle adipeuse et fibreuse, tandis qu'il subsiste de la moelle lymphoïde vers l'épiphyse distale. Dans la moelle fibreuse qui finalement limite la cavité pneumatique, le réseau sanguin est peu riche ; si ces cavités servent de réserve d'air et allègent le squelette, elles ne semblent pas avoir de fonction respiratoire directe.

**Involution et évolution saisonnières de la moelle osseuse.** — La moelle osseuse subit, chez quelques animaux, une évolution saisonnière qui a été bien mise en évidence chez les Batraciens, et, en particulier, chez la grenouille rousse (1).

Chez cet animal, la moelle des diaphyses passe, chaque année, par une période d'activité qui correspond à peu près aux mois de mai, juin et juillet et par une période de repos, plus longue, qui dure du milieu de l'été jusqu'au printemps suivant. Le début de la transformation de la moelle adipeuse hibernale en moelle rouge, n'a rien d'absolument précis, mais il correspond à peu près à l'époque du frai. La moelle active printanière n'est jamais une moelle rouge lymphoïde pure : elle contient toujours beaucoup de graisse. De même, la moelle hibernale montre toujours, contre la paroi diaphysaire, des cellules lymphoïdes. Il faut donc, pour apprécier les différences, multiplier les observations et pratiquer des coupes totales de la diaphyse. D'après les observations de *Neumann*, la régénération des hématies se ferait dans la moelle printanière, aux dépens des cellules fusiformes ; c'est là une question qui n'est pas encore tranchée.

Chez les mammifères hibernants, on a décrit des phénomènes du même ordre, et il existerait chez la marmotte une involution saisonnière périodique : pendant le sommeil hibernant, la moelle diaphysaire serait complètement adipeuse et elle subirait, à la suite du réveil printanier, une transformation lymphoïde plus ou moins complète (2).

**Régénération de la moelle. Greffes.** — On a essayé d'étudier la formation de la moelle osseuse en suivant les phases de sa régénération après l'évidement expérimental d'une partie de la cavité diaphysaire chez le lapin et chez le chien (3). A la suite de l'opération, la cavité médullaire est remplie par un caillot enfermant de nombreux éléments en voie de nécrose. Quelques jours après, ce caillot est infiltré de leucocytes, de cellules plasmatiques et de néocapillaires venus des canaux de Havers. Ce tissu inflammatoire aboutit ordinairement à la formation d'une moelle fibreuse, persistante chez le chien, et qui chez le lapin peut s'infiltrer plus tard, de cellules lymphoïdes.

(1) NEUMANN, *Virchow's Archiv*, CXLIII, 1896, et *Archiv f. mikr. An.*, LXXVI, 1911.

(2) PAPPENHEIM, *Zeitschrift f. klin. Medizin*, XLIII, 1901. Ces observations intéressantes mériteraient d'être contrôlées. Voir aussi BERETTA et BARONCINI, *Archives italiennes de Biologie*, 1901.

(3) BAJARDI, *Archives italiennes de Biologie*, 1882 ; — CORNIL et COUDRAY, *Bull. de l'Ac. de médecine*, juillet 1899.

La greffe de fragments de moelle osseuse a été souvent essayée ; mais le tissu greffé est en général très vite résorbé ; quelques résultats positifs auraient été obtenus (1).

### HISTO-PHYSIOLOGIE

#### FONCTION HÉMATOPOIÉTIQUE DE LA MOELLE

Comme nous l'avons vu en étudiant l'histogénèse, la moelle joue un rôle considérable dans la formation de l'os. C'est elle qui, dans l'os enchondral, dépose à la surface des travées cartilagineuses les ostéoblastes qui deviendront les cellules osseuses ; c'est d'elle que partent les vaisseaux qui vont être le centre des systèmes de Havers. C'est elle enfin qui résorbe la substance osseuse et qui produit ces remaniements aboutissant à la structure définitive de l'os. Elle apparaît ainsi comme un tissu conjonctif embryonnaire toujours en mouvement qui détruit et édifie successivement. Ce rôle formateur de tissu osseux se voit particulièrement lorsqu'on examine les phénomènes qui se passent dans le canal diaphysaire des os amputés dont l'oblitération par un bouchon osseux formé aux dépens de la moelle, commence à se faire une dizaine de jours après l'opération. Il apparaît aussi dans les fractures. En dedans du cal externe qui enveloppe les fragments, il se forme, aux dépens de la moelle du canal médullaire ouvert, un cal fibreux médullaire qui subit secondairement l'ossification. Plus tard, ce cal médullaire, interposé aux deux canaux, est résorbé par la moelle, qui rétablit ainsi la continuité du canal médullaire primitif (2).

Mais c'est surtout le rôle de la moelle dans l'hématopoïèse qui doit retenir notre attention. La preuve de cette fonction nous est donnée avant tout par la présence des formes évolutives des cellules sanguines et de leurs multiplications.

Les globules rouges nucléés sont nombreux dans la moelle rouge, non seulement chez les jeunes sujets, mais à tous les âges de la vie (3). Chez l'homme, il n'est pas difficile de la mettre en évidence dans la moelle des corps vertébraux chez des sujets âgés (4). Leurs stades de multiplication par mitose (5), de même que leurs formes

(1) Voir REHN, *Archiv f. klin. Chir.*, 1912 ; — CHIARI, *Münchener med. Woch.*, 1912 ; — MIYAUCHI, *Archiv f. klin. Chir.*, 1915 ;

(2) CORNIL et RANVIER, *Histologie pathologique*, 2<sup>e</sup> éd. Voir aussi les expériences de transplantation : KÖLLIKER, *Centralblatt f. klin. Chirurgie*, 1881 ; — BRUNS, *Archiv f. klin. Chirurgie*, XXVI, 1881.

(3) NEUMANN, *Centralblatt f. d. med. Wiss.*, 1868, et *Archiv der Heilkunde*, X, 1869.

(4) DOMINICI, *S. de Biologie*, 26 novembre 1898.

(5) BIZZOZERO et TORRE, *Archives italiennes de Biologie*, IV, 1883, et *Virchow's Archiv*, XCIV, 1884.

immatures (1), pauvres en hémoglobine, sont faciles à mettre en évidence, surtout chez les jeunes sujets.

Il en est de même pour les leucocytes dont nous avons étudié en détail les formes évolutives et dont les mitoses, aux divers stades de l'évolution des myélocytes, sont très faciles à mettre en évidence. Les myélocytes granuleux, comme les myéloblastes, subissent en effet la division indirecte (2). La multiplication des leucocytes se fait donc par la mitose de cellules-mères dont les produits, les leucocytes proprement dits, c'est-à-dire les cellules à noyau polymorphe, ne se multiplient pas et passent dans le sang.

**Mobilité des myélocytes.** — Le passage de ces leucocytes dans le sang se fait probablement par diapédèse. Les mouvements des cellules lymphoïdes de la moelle sont très faciles à mettre en évidence. Il suffit de dissocier un peu de moelle rouge du fémur du cobaye dans une goutte de sérum du même animal. La préparation est lutée à la paraffine et observée au microscope, à une température de 37-38°, à l'aide d'une platine chauffante. Ce qu'on observe d'abord, dans ces conditions, ce sont les mouvements amiboïdes rapides des leucocytes polynucléaires et des leucocytes éosinophiles. Les mouvements des myélocytes sont beaucoup plus lents. Le noyau de ces divers éléments étant peu visible à l'état vivant, il n'est pas toujours facile de les reconnaître. On y arrivera cependant quelquefois (3). Chez l'homme, l'expérience est plus facile à réaliser avec le sang de la leucémie myélogène dans lequel existent de nombreux myélocytes. La taille plus grande des myélocytes, et leur noyau arrondi, leurs nucléoles, parfois visibles, permettent de les reconnaître. Ils ont des mouvements; seulement, ces mouvements se manifestent plus difficilement, ne commencent qu'à une température élevée, voisine de 37°; ils sont beaucoup plus lents, moins étendus, moins pseudopodiques que ceux des leucocytes polynucléaires. Ils sont moins étendus et moins rapides dans les myélocytes à protoplasma homogène que dans les myélocytes à granulations réfringentes (4).

Ces formes-mères des leucocytes sont donc moins mobiles que les formes évoluées. Le leucocyte semble ainsi acquérir sa mobilité au cours de son évolution, comme

(1) MALASSEZ, *Archives de physiologie*, 1882.

(2) CORNIL, *Archives de physiologie*, 1887; — MÜLLER et RIEDER, *Deutsches Archiv f. klin. Medicin*, XLVIII, 1891; — MÜLLER, *Archiv f. exp. Path. u. Pharm.* XXIX, 1892; — JOLLY, *Archives d'an. micr.*, III, mars 1900. La multiplication des myélocytes et des hématies peut être suivie à l'état vivant dans la moelle des os dissociée dans le sérum de l'animal; mais les chromosomes ne sont pas visibles ici à l'état vivant et seule la phase d'étranglement peut être observée avec certitude.

(3) JOLLY, *Arch. d'an. micr.*, III, 1900, p. 168. Les mégacaryocytes ne présentent pas de mouvements amiboïdes véritables. Ce fait, ajouté à leur volume, explique qu'on ne les voit jamais, intacts, dans le sang de la circulation générale. On peut les trouver dans les vaisseaux du poumon, dans les embolies de moelle osseuse provoquées par des traumatismes sur les os, chez le lapin. Dans le sang de la leucémie myélogène, puisé dans les capillaires des doigts, on peut observer parfois des noyaux géants paraissant provenir de mégacaryocytes, mais le plus souvent dénudés de leur protoplasma. Les mégacaryocytes font souvent saillie dans la lumière des veines de la moelle; leur passage dans le sang pourrait donc se faire directement.

(4) JOLLY, *S. de Biologie*, 8 janvier 1898, et *Archives de méd. exp.*, 1902.



la spermatide, lorsqu'elle se transforme en spermatozoïde. Ces constatations permettent de conclure que les myélocytes peuvent diapédérer, mais avec une activité bien moindre que les leucocytes polynucléaires.

**Sang de l'artère et sang de la veine.** — On a essayé de prouver le passage des leucocytes de la moelle osseuse dans le sang de la circulation générale en examinant comparativement le sang artériel afférent et le sang veineux efférent (1). Mais ces expériences n'ont pas donné le résultat qu'on attendait. Elles sont très difficiles à réaliser, elles ont été faites parfois sur des os qui ne contiennent, comme le tibia du chien, que de la moelle adipeuse à l'état normal (2). Enfin elles s'appuient sur l'idée erronée que la moelle livre continuellement au sang de nombreux leucocytes. Si l'on a trouvé parfois plus de leucocytes ou d'hématies dans le sang de la veine que dans le sang de l'artère nourricière, cela tient à des causes toutes différentes, que nous avons examinées ailleurs. La numération ne peut, sur ce point, donner de résultats certains.

Les quelques expériences dans lesquelles on a observé une hyperplasie fonctionnelle de la moelle osseuse à la suite de la splénectomie n'entraînent pas non plus la conviction (3). Par contre, il est possible de mettre en évidence un certain degré d'hyperplasie fonctionnelle de la moelle osseuse chez les femelles gravides. Quant à la dépression barométrique, elle n'a guère donné que des résultats négatifs (4).

**Transformation de la moelle adipeuse en moelle rouge à la suite des hémorragies.** — Les expériences dans lesquelles on a obtenu, par des hémorragies, la transformation lymphoïde de la moelle adipeuse, ont beaucoup plus de valeur. Pour obtenir des résultats susceptibles d'entraîner la conviction, il faut prendre des animaux dont l'état de la moelle normale est connu et examiner en même temps des témoins de même âge, convenablement choisis. Les diaphyses du chien contenant en général une moelle adipeuse, les résultats positifs obtenus chez cet animal seront convaincants. Il faut des saignées successives, étagées sur une période de 5 à 6 semaines et capables d'enlever à l'animal un sixième à un huitième de son poids (5). On pourra trouver alors, dans le fémur, dans l'humérus, et même dans la partie supérieure du tibia, de la moelle rouge, pulpeuse. Souvent, la transformation ne se manifestera que par l'existence d'une écorce de moelle lymphoïde, le centre du cylindre médullaire étant resté complètement adipeux.

Chez le lapin, l'expérience est encore facile à réaliser, la moelle

(1) NEUMANN, *Archiv der Heilkunde*, X, 1869; — BIZZAZERO, *Archiv f. mikr. Anatomie*, XXXV, 1890.

(2) EHRLICH et LAZARUS, l. c., *Die Anæmie*.

(3) WINOGRADOW, *Centralblatt f. d. med. Wiss.*, 1882; — FREIBERG, *In. diss. Dorpat*, 1892.

(4) ARMAND-DELILLE et A. MAYER, *S. de Biologie*, 31 octobre 1903. Il existe des observations positives, mais elles sont passibles de critiques. (Voir SCHAUMAN et ROSENQUIST-*Zeitschrift f. klin. Medizin*, 1898.)

(5) NEUMANN, *Zeitschrift f. klin. Medizin*, III, 1881, et *Virchow's Archiv*, CXIX, 1890

diaphysaire contenant beaucoup de graisse à l'état normal. Des saignées journalières de 20 centimètres cubes environ sont capables de transformer, en quelques semaines, la moelle lympho-adipeuse du fémur en une moelle lymphoïde presque pure, ne contenant plus que de rares cellules graisseuses et dont la comparaison avec la moelle de témoins de même poids montre une différence évidente. Dans les zones lymphoïdes, beaucoup plus étendues, de l'animal saigné, on observe

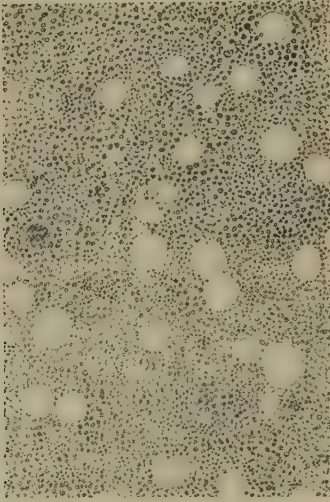


FIG. 456. — Lapin ayant subi des saignées successives pendant 30 jours. Coupe transversale de la moelle du fémur. 110 diam.

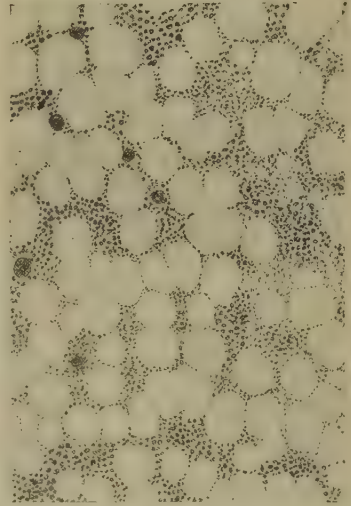


FIG. 457. — Lapin témoin du même poids (3.500 gr.). Coupe transversale de la moelle fémorale. 110 diam.

une augmentation des myélocytes et de leurs mitoses et aussi des foyers nombreux de globules rouges nucléés (1).

Chez les animaux dont la moelle diaphysaire est, à l'état normal, une moelle lymphoïde presque pure, comme on le voit chez le cobaye, le poulet, le pigeon, etc., l'analyse microscopique, seule, est capable de montrer les changements survenus et qui consistent surtout dans la disparition des cellules adipeuses, l'abondance des formes cellulaires jeunes, comme dans la moelle embryonnaire et l'augmentation du nombre des mitoses (2).

(1) VAN DER STRICHT, *Archives de Biologie*, 1892; — DOMINICI, *Sang et moelle osseuse*, in *Histologie pathologique* de CORNIL et RANVIER, 3<sup>e</sup> éd., 1900.

(2) BIZZOZERO et TORRE, *Archivio per le scienze med.*, 1881; — VAN DER STRICHT, *Archives de Biologie*, 1892; — DANTSCHAKOFF, *Archiv f. mikr. Anatomie*, LXXIV, 1909.

Dans ces diverses expériences, les résultats ne seront pas toujours aussi nets qu'on serait en droit de s'y attendre. Il existe des causes d'erreur. Il ne faut pas se fier à l'examen à l'œil nu, la moelle adipeuse pouvant être hyperémiée. Il faut prendre des témoins bien choisis, du même poids, du même âge, comparer les mêmes os. Il faut pratiquer de petites saignées successives et ne sacrifier les animaux que lorsqu'on aura donné à la moelle le temps de réagir. Il faut se rappeler que la moelle est un tissu extrêmement diffus. La quantité de moelle rouge contenue dans les os spongieux du tronc est considérable ; cette moelle lymphoïde fait d'abord les frais de la réparation ; la transformation de la moelle adipeuse diaphysaire peut ne survenir qu'ensuite ; elle part de la racine du membre. Les extrémités supérieures de l'humérus et du fémur sont donc les premières transformées tandis que les métacarpiens, métatarsiens et phalanges ne sont presque jamais modifiés.

Dans ces expériences, on trouve, en général, le pigment sanguin libre ou phagocyté en plus grande quantité dans la moelle ; la phagocytose des globules rouges, les réactions du fer dans les mégacaryocytes sont aussi plus évidents. Des phénomènes de destruction accompagnent donc les phénomènes régénérateurs ; la moelle détruit les vieilles cellules et ces matériaux sont probablement utilisés dans l'édification des nouvelles.

Chez l'homme, les documents que nous possédons sur les modifications de la moelle osseuse à la suite des hémorragies sont assez rares. Le plus souvent, du reste, il s'agit d'hémorragies non traumatiques. Un des cas les plus intéressants est celui de *Neumann* (1) et qui concerne une femme de 35 ans, morte à la suite de métorrhagies dues à un fibro-myome utérin. Ces hémorragies considérables, qui avaient duré pendant trois ans, avaient occasionné une anémie intense, avec apparition de nombreux globules rouges nucléés dans le sang. A l'autopsie, la moelle de la diaphyse humérale était rouge comme celle des côtes et des vertèbres et contenait, à côté de myélocytes, de nombreux globules rouges nucléés. Une observation d'*Aubertin* (2) concerne un homme de 35 ans, atteint de cirrhose alcoo-



FIG. 458. — Moelle osseuse du fémur d'un chien saigné. Coupe transversale totale. Croûte périphérique de moelle lymphoïde rouge entourant la partie centrale, complètement adipeuse Grossi 4 fois.

(1) NEUMANN, *Zeitschrift f. klin. Medicin*, III, 1881, p. 411 ; voir des cas analogues de SCHUR et LÖWY, *Zeitschrift f. klin. Medicin*, XL, 1900.

(2) AUBERTIN, Thèse Paris, 1905 ; — LÖPPER, *Clinique méd. de l'Hôtel-Dieu*, Paris, 1906.

lique, mort à la suite de grandes hématoméses dues à des varices œsophagiennes. A l'autopsie, la moelle de la diaphyse fémorale était complètement rouge. Beaucoup d'autres observations concernent des hémorragies consécutives à des néoplasmes. Ici, le résultat n'est pas toujours positif et la moelle diaphysaire a été souvent trouvée adipeuse. L'âge, la cachexie, les troubles de la nutrition peuvent être invoqués pour expliquer l'absence ou le peu d'importance de la réaction médullaire.

**Modifications de la moelle osseuse à la suite de l'inanition. —**

La moelle osseuse subit, dans l'inanition, des modifications remarquables (1). Elle prend une consistance gélatineuse. Cet aspect est surtout bien marqué pour les moelles riches en graisse, comme celle des diaphyses du chien, parce qu'il est dû à la transformation des cellules adipeuses qui, sur les coupes, apparaissent privées de graisse et transformées en cellules conjonctives à prolongements comme celles de la moelle embryonnaire et plongées dans une substance fondamentale gélatineuse homogène, ressemblant à la mucine.

Cette transformation est beaucoup moins appréciable dans les moelles rouges, mais elle peut être encore observée. La moelle du lapin, qui est une moelle lympho-adipeuse, prend, à la suite de l'inanition, un aspect rose ou rouge vif, et sa consistance est gélatineuse. Son aspect rouge est dû surtout ici, à la congestion des vaisseaux sanguins. Par sa structure, c'est un objet favorable pour ces expériences.

La disparition des cellules adipeuses dans une moelle comme celle des diaphyses du lapin, masque, au premier abord, les modifications du tissu lymphoïde. Les cellules adipeuses ayant disparu, le tissu lymphoïde paraît plus abondant; cet aspect, à un examen superficiel, pourrait prêter à confusion. En réalité, le tissu lymphoïde, à la suite d'un jeûne rigoureux et prolongé, est fortement touché aussi (2). Il est raréfié, les cellules les plus évoluées (polynucléaires et globules rouges nucléés) disparaissent les premières. On trouve de nombreuses figures de pycnose nucléaire, surtout dans les polynucléaires et les mégacaryocytes. Les sinus veineux sont larges, dilatés, remplis de sang; leur paroi est très apparente. Leur dilatation est la conséquence de la disparition du tissu adipeux. La multiplication des myélocytes se continue, même à la suite d'un jeûne rigoureux;

(1) BIZZOZERO, *Archiv f. mikr. Anatomie*, XXXIII, 1889; — ROGER et JOSUÉ, *S. de Biologie*, 5 mai 1900; — JACKSON, *Archiv f. Anatomie*, 1904; — DANTSCHAKOFF, *Archiv f. mikr. An.* 1909, (2) JOLLY, *S. de Biologie*, 12 juin 1920.



mais les figures de mitose sont, cependant, beaucoup plus rares à la fin de la période d'inanition. La réalimentation, en deux ou trois semaines, restitue à la moelle son aspect primitif. Dans la moelle régénérée, les foyers de globules rouges nucléés sont, en général, très nombreux.

La moelle apparaît donc comme une réserve adipeuse, à laquelle l'organisme fait, dans l'inanition, des emprunts, comme au pannicule adipeux. Mais le tissu lymphoïde est aussi atteint secondairement. Comme l'ensemble du tissu lymphoïde, la moelle, par ses cellules lymphoïdes, constitue aussi, probablement, une réserve de nucléo-albumines. C'est là une question que nous examinerons lorsque nous aurons



FIG. 459.

FIG. 459. — Cobaye ; moelle du fémur. Mégacaryocyte. 1.000 diam.



FIG. 460.

FIG. 460. — Cobaye jeuneur ; moelle du fémur. Mégacaryocyte dont le noyau est en pycnose. 1.000 diam.

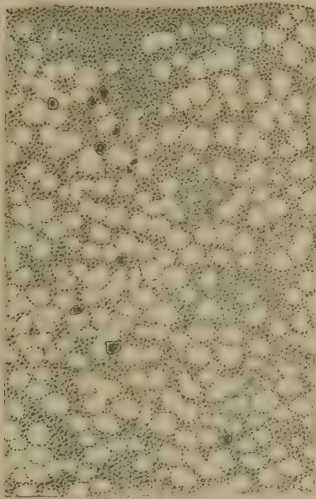


FIG. 461. — Lapin de 3 mois. Coupe transversale de la moelle osseuse du fémur gauche non irradié. 65 diam.

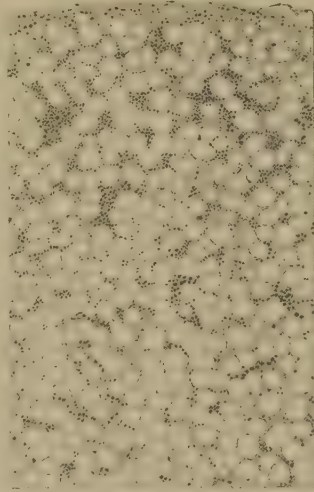


FIG. 462. — Même animal. Coupe transversale de la moelle osseuse du fémur droit, 5 jours après une irradiation. Raréfaction du tissu lymphoïde. 65 diam.

étudié les modifications du même genre qui se passent, au cours de l'inanition, dans les autres organes lymphoïdes.

Des modifications analogues à celles qu'on voit à la suite de l'ina-

nition expérimentale peuvent être observées, chez l'homme, dans les états cachectiques ; la graisse disparaît et le tissu lymphoïde se raréfie. Mais la raréfaction du tissu lymphoïde causée par la dénutrition peut être compensée par des phénomènes inverses, hyperplasiques, sous l'influence de causes pathologiques (1).

**Modifications de la moelle osseuse par les radiations.** — Les nouvelles radiations (rayons X et rayons  $\gamma$  du radium) touchent fortement le tissu lymphoïde en général. La moelle n'échappe pas à cette

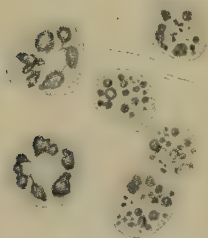


FIG. 463. — Lapin. Moelle osseuse du fémur irradiée, examinée après 40 heures. Leucocytes dont le noyau est en voie de destruction. 1.100 diam.

action (2). Mais la raréfaction concerne le tissu lymphoïde seul, et non le tissu adipeux. Les modifications seront donc peu appréciables pour la moelle adipeuse, et pour la moelle rouge pure, elles seront démontrées par les figures de destruction nucléaire et la raréfaction des cellules. Celle-ci est facile à voir dans la moelle du lapin. Il est facile d'irradier l'un des fémurs en protégeant l'autre fémur qui sert de témoin. Les modifications produites sont très rapides. Au bout de 12 à 24 heures, on observe de nombreuses figures de pycnose dans les leucocytes. Au bout de 5 à 8 jours, une partie du tissu lymphoïde a disparu et il

est remplacé par du tissu adipeux. La réaction donne donc une moelle d'un aspect bien différent de celle qu'on obtient par l'inanition. La régénération est difficile et lente, parce que les myélocytes ont été touchés aussi. Lorsque les éléments mûrs ont disparu, les cellules germinales, très diminuées de nombre, se trouvent, pendant quelque temps, incapables de les renouveler. Lorsque l'irradiation n'a pas été trop destructrice, la régénération se fait en trois semaines environ (3).

## HISTO-PATHOLOGIE

Parmi les nombreuses modifications que la moelle osseuse peut subir sous l'influence de causes pathologiques, il en est qui sont des réactions générales susceptibles de nous éclairer sur son fonctionne-

(1) Pour les altérations de la moelle dans le scorbut et l'avitaminose, voir HOLST et FRÖLICH, *Zeitschrift f. Hygiene*, LXXII, 1912.

(2) HEINEKE, *Münchener med. Woch.*, 1904 et *Deutsche Z. f. Chirurgie*, 1905; — MILCHNER et MOSSE, *Berliner klin. Woch.*, 1904.

(3) Pour l'action des radiations sur le tissu lymphoïde et le sang, voir surtout ch. XVII.

ment. La moelle peut être atteinte dans les maladies, de bien des façons. Elle peut présenter des lésions d'inflammation aiguë de cause locale comme celles qu'on observe dans les fractures, dans l'ostéite, à la suite des amputations, ou de cause générale, comme les diverses ostéomyélites, véritables phlegmons de la moelle. Ici, les phénomènes hyperplasiques du tissu lymphoïde sont complètement masqués par les hémorragies, les phénomènes de nécrose, la fonte purulente du tissu médullaire. Ces lésions inflammatoires aiguës aboutissent le plus souvent à la formation d'une moelle conjonctive dans laquelle on peut observer de nombreuses cellules plasmatiques autour des vaisseaux. La moelle peut subir aussi une inflammation chronique soit de cause locale, soit de cause générale, comme on le voit par exemple, dans la tuberculose. A la réaction hyperplasique du tissu médullaire s'ajoutent des lésions inflammatoires chroniques banales, caractérisées surtout par l'apparition de foyers de plasmazelles formés probablement sur place aux dépens des lymphocytes. La structure des tubercules et leur histogenèse n'est pas différente ici de ce qu'elle est dans d'autres organes ; mais comme la moelle contient des lymphocytes, les phénomènes de diapédèse ont donc probablement encore moins de part qu'ailleurs à la formation du tubercule. Ces tubercules, qu'on a obtenu expérimentalement, sont en général entourés d'une zone de moelle hyperplasiée. Il s'y ajoute des lésions de nécrose, des foyers de thrombose, des foyers de dégénérescence, de caséification, de sclérose, des hémorragies, des phénomènes de résorption de pigment sanguin, etc., faits d'ordre banal qui ne nous apprennent rien sur le fonctionnement de la moelle. Dans bien des cas, du reste, les lésions inflammatoires chroniques aboutissent à la formation d'une moelle conjonctive infiltrée de cellules plasmatiques. C'est aussi la sclérose de la moelle qu'on observe dans le rachitisme, dans beaucoup de lésions syphilitiques des os, dans l'ostéomalacie, etc.

A côté de ces réactions inflammatoires banales de cause locale ou générale, la moelle peut présenter des réactions d'ordre général, beaucoup plus délicates, qui ont avec son fonctionnement un lien étroit. Ce sont les phénomènes d'hyperplasie et d'atrophie, de raréfaction et de régénération que l'on voit par exemple dans les infections générales et dans les anémies. Ce sont celles qui retiendront notre attention, et qui méritent surtout le terme de *réactions*.

Enfin la moelle peut présenter des phénomènes d'hyperplasie considérables comme ceux qu'on voit dans les leucémies, hyperplasies qui se relieut d'une manière insensible aux néoplasmes de la moelle et que nous étudierons surtout au chapitre XVII, avec les leucémies.

Les réactions pathologiques de la moelle osseuse consistent essentiellement dans des phénomènes d'hyperplasie et d'atrophie. En étudiant les modifications de la moelle à la suite des hémorragies, nous avons observé un exemple caractéristique d'hyperplasie fonctionnelle. La raréfaction du tissu lymphoïde que l'on voit dans l'ination nous donne un exemple typique et pur des phénomènes atrophiques. Dans les maladies, ces réactions opposées se trouvent souvent associées et c'est ce qui les rend parfois plus difficiles à juger.

**Réactions de la moelle dans les anémies.** — Nous ne reviendrons pas sur ce que nous avons dit de la transformation de la moelle adipeuse en moelle rouge et de l'hyperplasie fonctionnelle que l'on observe à la suite des hémorragies. Cette hyperplasie, très évidente dans les expériences quand on prend des points de comparaison bien précis, est plus rarement visible dans les autopsies humaines parce que les hémorragies chroniques aboutissant à la mort sont le plus souvent sous la dépendance de causes pathologiques qui modifient les résultats; la mort survient, précisément, dans l'anémie post-hémorragique chronique, parce que le tissu hémopoïétique n'arrive plus à faire les frais de la réparation. Aussi, dans bien des cas, l'hyperplasie fonctionnelle manque-t-elle, au moins dans les diaphyses (1).

Dans les anémies symptomatiques d'intensité moyenne dues à des infections passagères, dans la chlorose, pendant la période de réparation, on n'a guère l'occasion de faire des autopsies.

Dans les *anémies graves*, les constatations nécropsiques sont relativement fréquentes et l'état de la moelle a été plus d'une fois observé. Comme on le sait aujourd'hui, ces anémies graves, à marche progressive, pernicieuse, apparaissent sous l'influence de causes diverses. Leur gravité est due surtout à l'insuffisance des phénomènes réparateurs par rapport à la destruction. Aussi l'hyperplasie fonctionnelle manque-t-elle souvent. Si l'organisme est épuisé, si la destruction globulaire dépasse ses facultés de régénération, la moelle réagit difficilement et reste adipeuse dans les diaphyses. Dans le plus grand nombre des observations, on a trouvé, à l'autopsie, la moelle diaphysaire rouge, lymphoïde surtout dans le fémur et l'humérus, avec prédominance des foyers de globules rouges nucléés comme dans les anémies post-hémorragiques (2). Mais dans un certain nombre de

(1) Voir différentes observations in SCHUR et LÖVY, *Zeitschrift f. klin. Medicin*, XL, 1900.

(2) AUBERTIN, Thèse Paris, 1905; — VAN DER STRICHT, *Bull. Ac. roy. de méd. de Belgique*, 1895; — RIESS, *Centralbl. f. die med. Wiss.*, 1881.



cas la moelle diaphysaire était grasseuse. On a donc distingué des formes où la moelle réagit (formes orthoplastiques) et des formes où la moelle ne réagit pas (formes aplastiques). Ces états de la moelle étaient superposables à l'état du sang. Dans les formes « orthoplastiques » seules, le sang contenait des globules rouges nucléés et des myélocytes, indice de la réaction de la moelle. Mais plus tard, des autopsies ont été publiées où la moelle diaphysaire était jaune, alors que le sang, pendant la vie, avait montré des signes de réaction.

Ces différents faits ne sont paradoxaux et contradictoires qu'en apparence. La moelle est un tissu essentiellement diffus. L'hyperplasie fonctionnelle se manifeste d'abord dans la moelle rouge des os spongieux du tronc, et là, seul un examen histologique approfondi permet de l'apprécier. Dans les diaphyses, la transformation de la moelle adipeuse est secondaire ; elle n'atteint souvent que la racine du membre, que l'extrémité supérieure du fémur et de l'humérus. Des constatations fragmentaires, localisées, sont donc absolument insuffisantes pour juger l'état de la moelle osseuse, même dans les cas où elle a réagi. A plus forte raison est-il impossible de préjuger de l'état de la moelle par l'état du sang pendant la vie. Les myélocytes et les globules rouges nucléés que l'on voit dans le sang peuvent venir de la moelle des os spongieux ; leur présence n'indique pas forcément la transformation de la moelle diaphysaire.

Dans les cas où la moelle diaphysaire a été trouvée rouge, l'examen histologique a presque toujours montré la présence de très nombreux foyers de globules rouges nucléés. Dans ces foyers, les formes immatures, pauvres en hémoglobine, et de grande dimension sont nombreuses. Mais la présence de ces mégalo blastes n'est pas, comme le croyait *Ehrlich*, l'expression d'une dégénérescence ; ils ne sont pas particuliers à l'anémie pernicieuse. Tout au plus leur nombre exagéré peut-il indiquer un trouble de l'hémopoïèse, que vient encore

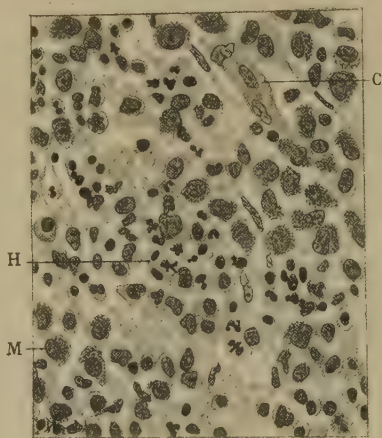


FIG. 464. — Enfant atteint d'anémie pseudo-leucémique (splénomégalie avec anémie). Coupe de la moelle fémorale.

H, hématies nucléées ; — M, myélocytes neutrophiles ; — C, cellules conjonctives. 450 diam. D'après TIXIER et RUBENS DUVAL.

confirmer l'abondance des myéloblastes de petite taille. Dans plusieurs autopsies, on a trouvé dans la moelle osseuse des foyers de lymphocytes. Cette ébauche plus ou moins accentuée de transformation lymphadénoïde relie ces cas à la lymphocytémie (1).

Dans les anémies symptomatiques, secondaires par exemple aux maladies du tube digestif et en particulier au cancer de l'estomac, la moelle osseuse diaphysaire a été souvent trouvée rouge, plus ou moins transformée (2). Mais il existe des autopsies où elle était presque entièrement adipeuse, ou fibreuse, malgré même l'existence de globules rouges nucléés dans le sang (3). Ici encore, l'état du sang et l'état de la moelle ne sont pas superposables, et les troubles de la nutrition capables de causer la raréfaction du tissu lymphoïde rendent souvent l'hyperplasie médullaire moins apparente. Hyperplasie et atrophie se trouvent souvent mélangés.

A ces modifications peut s'ajouter aussi une exagération des phénomènes de destruction des globules rouges : le pigment sanguin, libre ou phagocyté, est souvent plus abondant.

**Hyperplasie fonctionnelle liée aux infections.** — Pendant longtemps, on a considéré surtout dans la moelle osseuse le tissu formateur de globules rouges ; c'est l'hyperplasie fonctionnelle liée à la régénération du sang, telle qu'elle se présente à la suite des hémorragies, qui a surtout retenu l'attention. Bien que la transformation de la moelle adipeuse en moelle rouge ait été observée depuis longtemps dans les maladies infectieuses accompagnées de suppurations, ce sont les travaux expérimentaux modernes (4) qui nous ont fait connaître cet autre aspect de l'hyperplasie fonctionnelle. La moelle osseuse forme, non seulement les globules rouges, mais la grande majorité des leucocytes, ceux-là surtout qui diapédésent, qui forment le pus et qui affluent au sang dans la leucocytose aiguë. Dans les suppurations aiguës, c'est de la moelle osseuse que viennent la grande majorité des polynucléaires qu'on trouve dans l'exsudat, et ils affluent par l'intermédiaire du sang où leur augmentation de nombre peut être facilement démontrée.

Dans ces cas, on peut donc s'attendre à trouver une réaction fonc-

(1) AUBERTIN, l. c. ; — LESNÉ, CLERC et LOEDERICH, *S. méd. des H.*, 28 juillet 1905 ; — SENATOR, *Zeitschrift f. klin. Medicin*, 1904 ; — GÜTIG, *Berliner klin. Woch.*, 1905.

(2) AUBERTIN, l. c. ; — TIXIER, Thèse Paris, 1907.

(3) SCHUR et LÖWY, *Zeitschrift f. klin. Medicin*, XL, 1900.

(4) DOMINICI, *Soc. an.*, 23 et 30 octobre 1896 ; *S. de Biologie*, 24 juillet 1897 ; *Histologie path.* de CORNIL et RANVIER, 3<sup>e</sup> éd. ROGER et JOSUÉ, *S. de Biologie*, 12 décembre 1896, 27 mars et 17 juillet 1897 ; *Soc. anatomique*, 19 février 1897.

tionnelle de la moelle osseuse et c'est ce qu'on observe en effet dans les infections expérimentales, avec des microbes pyogènes.

L'animal qui a été choisi surtout pour ces expériences est le lapin. Comme le tissu adipeux et le tissu lymphoïde se trouvent mélangés dans les diaphyses, les résultats des expériences doivent être appréciés par la comparaison de témoins rigoureux et par une analyse histologique complète. Sans ces précautions, on s'expose à des erreurs. Il faut comparer des témoins de même âge, de même poids, choisir le même os, le même point de l'os. La réaction est assez rapide, elle est appréciable quelques jours après l'inoculation sous-cutanée ou intra-veineuse de 1/2 à 1 centimètre cube de culture vivante de *Staphylococcus*. Elle se manifeste à l'examen de coupes transversales de la moelle fémorale par l'augmentation du tissu lymphoïde par rapport au tissu adipeux. Myélocytes et globules rouges nucléés sont augmentés de nombre. Les figures de mitose, de même que les figures de dégénérescence nucléaire, se voient en plus grand nombre. Les phénomènes de phagocytose sont plus intenses; le pigment sanguin est plus abondant dans les mégacaryocytes. Cette hyperplasie subsiste quelque temps et elle s'accompagne souvent de modifications analogues, mais moins accentuées, dans la rate. Une réaction de même ordre peut être observée dans la moelle rouge presque pure du cobaye (1); mais elle est plus difficile à apprécier à cause de la rareté des cellules adipeuses à l'état normal.

Une hyperplasie semblable a été observée souvent chez l'homme, dans les autopsies d'individus ayant succombé à des maladies infectieuses aiguës (2), surtout dans l'infection purulente, l'infection puerpérale, la pneumonie, la variole, etc. Dans les infections qui s'accompagnent d'hémorragies, comme les formes hémorragiques de la variole, la moelle contient en grand nombre de globules rouges nucléés. Mais ici encore, comme dans les cas dont nous avons parlé plus haut, il n'y a pas une concordance parfaite entre l'état du sang et l'état de la moelle diaphysaire. On peut trouver de la moelle adipeuse dans les diaphyses d'individus ayant succombé à une variole hémorragique et la réaction médullaire, lorsqu'elle est appréciable, n'est pas nécessairement proportionnelle à la leucocytose. Le paralélisme n'existe pas.

(1) VAN DER STRICHT, *Bull. de l'Ac. roy. de méd. de Belgique*, 1897.

(2) ROGER et JOSLÉ, *S. de Biologie*, 27 mars 1897; *Presse médicale*, 31 mars 1897; la Moelle osseuse, Paris, 1899; — E. WEIL, Thèse Paris, 1901; — SCHUR et LÖWY, *Zeitschrift f. klin. med.*, 1900; — LENGEMANN, *Ziegler's Beiträge*, XXIX, 1901; — ROGER, JOSLÉ et E. WEIL, *Archives de méd. exp.*, XII, 1900; — PONFICK, *Virchow's Archiv*, LVI, 1872; — HAUSHALTER et SPILLMANN, *S. de Biologie*, 22 juillet 1899 et *J. de Physiologie*, 1900; — GEELMUYDEN, *Virchow's Archiv*, CV, 1886.

Dans la moelle osseuse des jeunes enfants qui ont succombé à des infections, on trouve en général les polynucléaires très peu nombreux par rapport aux myélocytes et aux globules rouges nucléés; mais l'abondance des myélocytes et des érythroblastes est, déjà à l'état normal, un caractère de la moelle rouge des jeunes sujets.

L'hyperplasie fonctionnelle de la moelle peut se produire chez des individus de tout âge et même chez des vieillards. Mais la réaction est naturellement plus facile et plus vive chez les jeunes individus.

L'hyperplasie fonctionnelle de la moelle qu'on observe dans les infections expérimentales ou spontanées est rarement élective; elle porte en général aussi bien sur les divers myélocytes que sur les globules rouges nucléés. Dans certains cas cependant, la réaction peut porter surtout sur les hématies; c'est ce qu'on voit parfois dans les infections hémorragiques (1). Dans plusieurs cas où des infections prolongées avaient déterminé une éosinophilie sanguine, *Dominici* (2) a observé une multiplication marquée des myélocytes éosinophiles dans la moelle. En général, on trouve des myélocytes et myéloblastes très augmentés de nombre par rapport aux polynucléaires: cela tient à la fois à la multiplication des cellules-mères et à la disparition des leucocytes arrivés à maturation qui sont passés dans le sang et se sont aussi détruits sur place, en grand nombre. Dans certains cas, les phénomènes de nécrose peuvent porter aussi sur les myélocytes.

Une hyperplasie fonctionnelle de la moelle a été obtenue aussi expérimentalement à l'aide de toxines microbiennes et même par des poisons minéraux (3). Dans les intoxications expérimentales par les essences et les poisons du sang, ce qu'on observe surtout, ce sont des phénomènes de destruction qui portent en général sur les globules rouges. On observe en plus grande abondance le pigment sanguin et les phénomènes de phagocytose; mais ces destructions portent parfois aussi sur les leucocytes et se manifestent surtout par des foyers de pycnose nucléaire. Ces phénomènes de destruction et de phagocytose peuvent s'accompagner, dans les cas légers, d'un certain degré d'hyperplasie fonctionnelle.

On a essayé de la même façon d'obtenir une hyperplasie fonction-

(1) ROGER et JOSUÉ (*S. de Biologie*, 9 janvier et 10 avril 1897), par l'injection de différents sérums, ont obtenu, chez le lapin, une réaction portant surtout sur les globules rouges nucléés.

(2) DOMINICI, *S. de Biologie*, 20 janvier 1900; — RUBENS-DUVAL, *Organes hématopoiétiques*, in GILBERT et WEINBERG, *Traité du sang*, I, Paris, 1913, p. 460.

(3) ROGER et JOSUÉ, *S. de Biologie*, 9 janvier 1897 et 27 mai 1899; — STOCKMAN and CHAR-TERIS, *J. of Path.*, IX, 1904; — TALLQWIST, *Über exp. Blutgiftanämien*, Helsingfors KA., 1899.



nelle de la moelle osseuse par l'action de substances toxiques ou médicamenteuses employées à faible dose (arsenic, fer, etc.) ou par l'action de sérums préparés, empruntés par exemple à des animaux saignés (1). L'action de ces substances est toujours difficile à juger. Nous en reparlerons à propos des anémies.

Bien qu'il n'y ait pas, dans ces diverses réactions, surtout dans les cas cliniques, un parallélisme étroit entre l'état du sang et l'état de la moelle diaphysaire, l'hyperplasie fonctionnelle due aux excitations produites par les microorganismes pathogènes, les toxines et poisons, n'en est pas moins un argument de plus en faveur de l'origine médullaire des leucocytes. La diffusion du tissu médullaire, l'abondance de la moelle rouge dans les os du tronc, la dissémination des foyers réactionnels, le mélange des phénomènes atrophiques et des phénomènes hyperplasiques, etc., expliquent suffisamment les résultats en apparence contradictoires. Les faits positifs sont plus frappants et plus constants dans les expériences ; mais là encore, ils varient avec la dose, avec la virulence, etc. ; les résultats sont moins constants qu'à la suite des hémorragies provoquées.

Dans les cas de polyglobulie essentielle avec cyanose chronique où la moelle a été examinée, la moelle diaphysaire a été en général trouvée rouge, lymphoïde, avec abondance des myélocytes, ceux-ci se trouvant, dans le sang, en plus grand nombre (2). Cette hyperplasie se rapproche jusqu'à un certain point de celle qu'on trouve dans les leucémies (voir ch. XVII).

**Involution pathologique de la moelle. Moelle osseuse dans les maladies chroniques.** — La diversité des résultats obtenus est encore beaucoup plus grande dans les maladies chroniques, parce qu'ici les

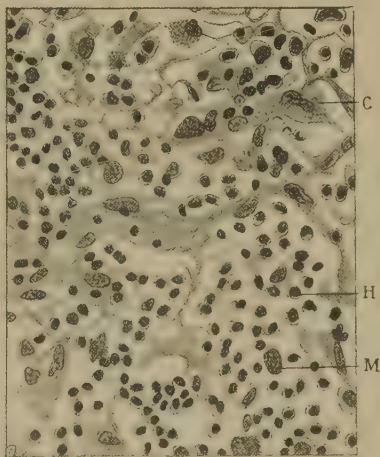


FIG. 465. — Enfant de deux ans atteint de rachitisme. Coupe de la moelle fémorale. Mélange de Dominici; éosine-orange-toluidine.

C, cellules conjonctives anastomosées ; — H, hématies nucléées ; — M, myélocytes neutrophiles. 450 diam. D'après RUBENS DUVAL et TIXIER.

(1) MÜLLER, *Deutsche med. Woch.*, 1900 ; — HOFMAN, *Virchow's Archiv*, CLX, 1900 ; — STOCKMAN et GREIG, *J. of Phys.*, XXIII, 1898 ; — BETTMANN, *Ziegler's Beiträge*, 1898.

(2) E. WEIL, *S. de Biologie*, 29 juin 1901 ; — BLUMENTHAL, *Bull. Ac. r. de Belgique*, 1905.

phénomènes d'inflammation banale, d'atrophie, de nécrose, de dégénérescence, d'involution, de sclérose, masquent les phénomènes hyperplasiques qui du reste sont inconstants (1).

Nous avons étudié l'involution adipeuse normale de la moelle rouge qui se produit chez l'homme, dans les diaphyses, entre 15 et 25 ans environ. Chez les gens très âgés, la graisse peut disparaître plus ou

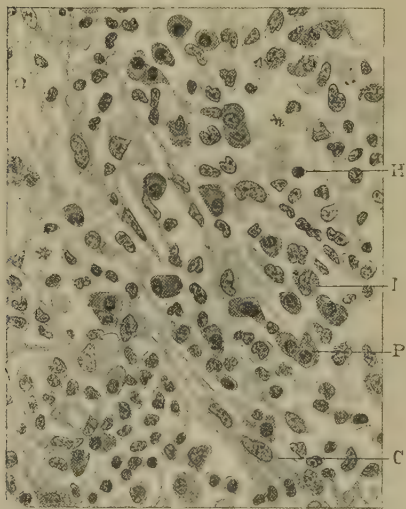


FIG. 466. — Enfant de quinze mois atteint de rachitisme. Coupe de la moelle osseuse du fémur.

H, hématie nucléée; — M, myélocyte neutrophile; — P, plasmocyte; — C, cellules conjonctives. 450 diam. D'après RUBENS DUVAL et TIXIER.

moins complètement et la moelle devient fibreuse. Dans les maladies cachectisantes, la moelle adipeuse peut devenir gélatineuse, comme à la suite de l'inanition, dans les expériences chez les animaux. Cette moelle gélatineuse ou muqueuse se transforme souvent en moelle fibreuse, comme on le voit dans la phthisie chronique, le cancer de l'estomac avec inanition, les suppurations prolongées, etc. C'est aussi de la moelle fibreuse qu'on trouve souvent dans les os longs, au cours de diverses maladies chroniques qui, sans être cachectisantes, s'accompagnent de troubles de la nutrition ou de troubles de la formation du tissu osseux. Ces faits se voient bien dans les os des enfants atteints de lésions de

rachitisme et de syphilis héréditaire. Le tissu adipeux est en général peu abondant et la charpente conjonctive de la moelle, formée de cellules et de fibrilles, beaucoup plus développée et apparente. Cette moelle n'est pas en général une moelle conjonctive pure: on y trouve des zones de tissu myéloïde plus ou moins importantes; on y observe aussi des lymphocytes véritables en nombre parfois très grand et des cellules plasmiques, produites par la transformation directe des lymphocytes (2). Cette transformation lymphoïde de la moelle qui ressemble à celle que l'on voit dans certaines leucémies, indique un

(1) Voir JOSUÉ, Thèse Paris, 1898; — SCHUR et LÖWY, *l. c.*, 1900; — HELLY, *Die hæmatopoetischen Organe, Spec. Pathologie* de NOTHNAGEL, VIII, 1906.

(2) Voir RUBENS-DUVAL in GILBERT et WEINBERG.

trouble profond et est avant tout l'expression d'une inflammation chronique (1).

Dans l'ostéomalacie, dans l'ostéoporose sénile, on observe surtout des lésions d'atrophie, avec disparition des cellules adipeuses et transformation conjonctive plus ou moins complète de la moelle.

**Modifications de la moelle osseuse dans les leucémies** — Dans les réactions que l'on observe à la suite des hémorragies et sous l'influence des infections pyogènes, l'hyperplasie du tissu médullaire est fonctionnelle. Elle peut porter davantage sur tel ou tel élément; mais elle n'est qu'une exagération, qu'une extension du tissu normal aboutissant à la formation d'éléments mûrs et normaux, hématies et leucocytes. Dans certains cas, cependant, la moelle semble ne pouvoir faire les frais de la réparation; l'hématopoïèse est troublée, d'où l'abondance des formes jeunes, comme on le voit pour les globules rouges nucléés dans certaines anémies graves.

Ce trouble de la fonction se voit surtout dans les hyperplasies que l'on observe dans les leucémies. Dans certains cas, l'hyperplasie aboutit à la formation d'un tissu où toutes les formes cellulaires sont représentées, mais où les formes immatures dominent d'une manière exagérée et passent dans le sang avant d'arriver à maturité: c'est ce qu'on voit dans la myélocytémie. Ici, d'une manière constante, la moelle diaphysaire est transformée; sa couleur est rouge brun, violacée, ressemblant à la pulpe splénique. Toutes les formes cellulaires participent à l'hyperplasie, mais les myélocytes sont extrêmement abondants et leurs multiplications nombreuses (2).

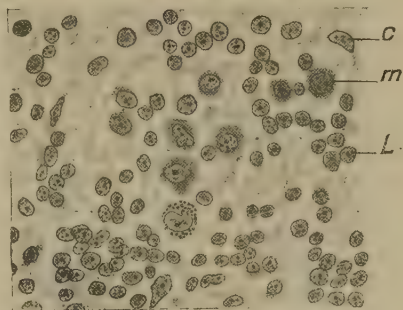


FIG. 467. — Lymphocytémie. Coupe de la moelle fémorale.

C, cellule conjonctive; — M, myéloblaste; — L, lymphocyte. 440 diam.

(1) Cette transformation lymphoïde a été considérée comme un phénomène de reviviscence embryonnaire. Mais le terme n'est pas absolument juste. Dans la moelle lymphoïde embryonnaire, avant la différenciation des myélocytes granuleux et des leucocytes, ce qu'on trouve, ce sont surtout des myéloblastes ou des leucoblastes et non des lymphocytes vrais. A aucun stade du développement on ne trouve une moelle qui aurait la structure du tissu lymphoïde ganglionnaire et qui se transformerait ensuite en tissu myéloïde. Cette réserve ne veut pas dire, du reste, qu'il s'agit de tissus essentiellement différents.

(2) Voir ch. xvii.



Dans les lymphocytémies, la moelle est également hyperplasiée; mais sa structure est toute différente. Les myéloblastes, myélocytes, mégacaryocytes existent encore, mais peu nombreux. Ce qui domine, ce sont les cellules lymphoïdes de petite taille, petits myéloblastes et lymphocytes (1). Cette transformation n'est ni une métastase ni l'expression d'une reviviscence. Elle est due à un trouble de l'évolution et de la différenciation du myéloblaste. Dans la leucémie aiguë, la moelle est aussi complètement transformée en un tissu lymphoïde où dominant presque exclusivement des cellules voisines des myéloblastes et leucoblastes.

**Néoplasmes de la moelle.** — L'hyperplasie des leucémies, aboutissant à la formation d'éléments immatures (myélocytes) ou d'éléments lymphoïdes de petite taille, peu différenciés (lymphocytes, petits myéloblastes), exprime déjà un trouble très profond de la fonction. Aussi ces hyperplasies peuvent-elles être considérées comme intermédiaires aux hyperplasies simples et fonctionnelles et aux transformations plus profondes de l'évolution tissulaire qui constituent les néoplasmes.

En dehors des tumeurs secondaires qui peuvent l'atteindre comme tout autre tissu, la moelle osseuse peut être le point de départ de tumeurs malignes primitives d'origine conjonctive. Ces sarcomes médullaires seront étudiés à propos des leucémies (voir chap. xvii).

Au voisinage des tumeurs médullaires et osseuses, la moelle peut présenter un certain degré d'hyperplasie fonctionnelle et aussi des lésions d'inflammation chronique capables d'aboutir à la transformation fibreuse.

**Transformations myéloïdes disséminées.** — Dans les leucémies, l'hyperplasie myéloïde ou lymphoïde n'atteint pas seulement la moelle des os. Elle atteint aussi, bien que souvent à un moindre degré, la rate, les ganglions et même tout le tissu conjonctif. Dans la myélocytémie, la lésion médullaire reste toujours la plus importante, dans les lymphocytémies chroniques, l'hyperplasie est diffuse et les lymphomes peuvent exister partout, en dehors des tissus hémapoïétiques, dans le foie, les reins, les glandes diverses, le tissu conjonctif sous-cutané, etc. Dans la myélocytémie, les foyers de tissu myéloïde extra-médullaires sont beaucoup plus limités; on peut cependant les voir dans la rate et les ganglions.

Ces foyers aberrants ont été d'abord attribués à des métastases. Il est possible qu'il se produise des métastases par embolie dans les leucémies. Mais la plupart de ces foyers nouveaux naissent sur place et sont dus à une transformation directe et anormale du tissu conjonctif sous l'influence de la cause pathologique.

La démonstration de ce fait est due surtout aux recherches de

(1) Voir ch. xvii.



*Dominici* sur les hyperplasies fonctionnelles des tissus hémopoïétiques qui se produisent sous l'influence des hémorragies, des infections et des intoxications (1). Ici, l'hyperplasie fonctionnelle n'est pas limitée à la moelle osseuse, elle atteint aussi la rate et les ganglions. Normalement, ceux-ci ne fabriquent à peu près que des lymphocytes. Lorsque leur pouvoir de multiplication cellulaire et de différenciation est excité, on peut y voir apparaître des myélocytes granuleux et des globules rouges nucléés. La réaction est rare et en général discrète dans les ganglions. Elle est plus nette au contraire dans la rate qui déjà, à l'état normal, possède un pouvoir de différenciation beaucoup plus marqué et contient, chez les jeunes sujets et chez certaines espèces, des globules rouges nucléés, des mégacaryocytes et des leucocytes granuleux (2).

Le plan de structure du tissu hémopoïétique est donc unique. Ses différents aspects sont le résultat d'une différenciation plus ou moins complète. En fait, chez l'homme et chez la plupart des Mammifères, cette différenciation n'est complète que dans la moelle qui seule, à l'état normal, chez l'adulte, livre au sang les leucocytes granuleux et les hématies. Mais il n'existe pas d'opposition entre le tissu myéloïde et le tissu lymphoïde, puisque dans le tissu lymphoïde pur des ganglions et surtout dans celui de la rate, plus évolué, des formes cellulaires particulières au tissu médullaire peuvent apparaître par différenciation directe *in situ*, sous l'influence de causes d'excitation diverses (3).

(1) DOMINICI, XIII<sup>e</sup> Congrès int. médecine, Paris, 1900, Section d'an. path.; Ass. des anatomistes, Lyon, 1901; Sang et moelle osseuse in CORNIL et RANVIER, *Histologie pathologique*, 3<sup>e</sup> éd.; S. de Biologie, 20 janvier 1900; *Archives de méd. exp.*, 1901, et *Archives d'an. micr.*, 1921.

(2) La formation dans la rate de cellules analogues aux myélocytes granuleux se voit déjà à l'état normal, chez les Insectivores et parfois chez quelques Rongeurs. Chez l'embryon de poulet, la rate, pendant la seconde moitié de l'incubation, fonctionne à peu près comme une moelle osseuse. Chez les embryons des Mammifères, la formation des globules rouges nucléés est constante et énergique; la formation des myélocytes et leucocytes granuleux est moins intense et ne se voit qu'à des stades très limités du développement. Chez l'homme, elle est peu accusée. (Voir ch. xiv.)

(3) En employant la méthode des cultures de Carrel, MAXIMOFF a observé *in vitro* la transformation de lymphocytes en myélocytes granuleux. (Voir ch. xiii.)

## CHAPITRE XIII

### GANGLIONS LYMPHATIQUES

Les ganglions lymphatiques sont des organes lymphoïdes placés sur le trajet de la circulation lymphatique. Ils n'existent que chez les Mammifères et chez quelques oiseaux. On les trouve le plus souvent groupés, à la racine des membres, sur le trajet des gros vaisseaux qui ramènent la lymphe vers le cœur et, d'une manière générale, dans tous les points du corps où confluent de nombreux lymphatiques. Ils interrompent le cours de la lymphe à une certaine distance de l'origine des absorbants.

De dimensions très variables, ils peuvent être isolés, comme on le voit souvent au niveau du creux poplité, chez beaucoup d'espèces. Ils sont le plus souvent groupés et peuvent confluer, comme on l'observe pour les ganglions mésentériques qui se fusionnent parfois à la racine du mésentère, formant une masse unique, un volumineux cordon moniliforme, le pancréas d'Aselli.

La forme des ganglions isolés rappelle en général celle du rein. Ils sont ellipsoïdes, un peu aplatis et présentent, sur le bord, une dépression, le *hile*, où arrivent les vaisseaux sanguins et d'où partent les lymphatiques efférents. Le hile, qui ressemble à une cicatrice déprimée, est très variable d'aspect; il est souvent peu marqué.

Déarrassée de la graisse qui l'entoure, la surface des ganglions apparaît lisse, légèrement bosselée et grisâtre. Cette coloration peut être parfois brunâtre, rouge vif ou marbrée de noir lorsque le ganglion contient du pigment sanguin, du sang dans les sinus ou du charbon.

## STRUCTURE DU GANGLION

Pour avoir une idée générale de la structure du ganglion, il faut le sectionner. On choisira de gros ganglions de l'homme, du chien, du mouton. Le ganglion poplitée du bœuf, à cause de son volume, est un objet très favorable. Après avoir repéré le hile, on sectionne le ganglion frais suivant son grand axe et de telle sorte que la coupe passe par le hile.

On voit immédiatement que la surface de section n'a pas un aspect homogène. La partie périphérique est blanchâtre, d'un blanc mat ou

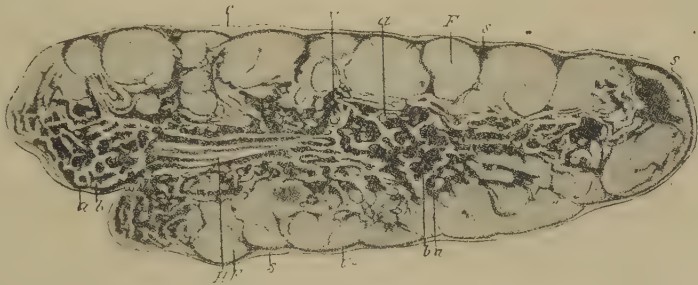


FIG. 468. — Ganglion cervical du chien. Injection interstitielle avec une masse à la gélatine au bleu de Prusse. Coupe passant par le hile et les pôles du ganglion.

c, capsule; — s, sinus marginal; — F, follicule; — a, a, cordons folliculaires; — b, sinus médullaires; — V, vaisseau sanguin; — H, hile. 10 diamètres. D'après RANVIER.

gris clair : c'est la *substance corticale*. La partie centrale est le plus souvent légèrement brunâtre : c'est la *substance médullaire*.

La substance médullaire est enveloppée par la substance corticale. Celle-ci existe sur toute la surface, sauf au niveau du hile; ses contours extérieurs sont festonnés et, à la loupe, elle apparaît formée de masses arrondies plus ou moins accolées ou confondues : les *follicules*. La substance médullaire apparaît au contraire irrégulièrement réticulée. Les rapports d'étendue de la substance corticale et de la substance médullaire sont très variables.

La consistance du ganglion est celle d'une glande compacte; la surface de section, raclée doucement avec un scalpel, donne un suc laiteux qui se montre, au microscope, formé de lymphocytes nombreux suspendus dans un plasma incolore peu abondant. Ce suc est constitué par la substance même de l'organe et non par un produit de sécrétion, comme le croyaient les anciens anatomistes.

Le ganglion est enveloppé par une capsule conjonctive qui se continue avec le tissu cellulo-adipeux environnant; elle est rattachée

à l'organe par des expansions qui le pénètrent plus ou moins profondément et qui sont elles-mêmes en relation directe avec sa charpente conjonctive.

Pour prendre une connaissance plus approfondie de la structure du ganglion, il faut injecter les voies lymphatiques et pratiquer des coupes histologiques.

**Injection des voies lymphatiques.** — Pour injecter les voies lymphatiques du ganglion, on s'adresse à la région cervicale des Mammifères : le chien est l'objet de choix parce que les ganglions du cou sont volumineux ; mais on peut réussir l'expérience chez le lapin, le cobaye, et même chez le rat, malgré la petite taille des organes.

L'animal étant sacrifié par section du bulbe ou par le chloroforme, on l'étend sur le dos et on sectionne la peau sur la ligne médiane, depuis la symphyse du maxillaire jusqu'à la base du sternum ; on écarte la peau et le peaucier, en ayant soin, dans la dissection, de ménager le tissu cellulo-adipeux sous-jacent, qui contient les ganglions et les lymphatiques. Les ganglions sont superficiels. Chez le chien, il en existe ordinairement deux en dedans ou en dehors de la sous-maxillaire ; on en trouve un plus bas sur le côté du larynx.

Prenant une seringue hypodermique remplie d'une solution de bleu de Prusse, on pique l'aiguille dans un des ganglions placés au voisinage de la sous-maxillaire et on y pratique une injection interstitielle. On voit le ganglion se colorer en bleu, puis les ganglions voisins se remplissent à leur tour par des lymphatiques intermédiaires qui les font communiquer ; certains efférents du ganglion supérieur deviennent les afférents du ganglion inférieur et c'est sur cette disposition anatomique que repose la méthode : les ganglions injectés secondairement se trouvent injectés par les voies lymphatiques (1). On fixe les ganglions injectés en les immergeant tout entiers pendant plusieurs jours dans une solution de formol à 10 p. 100. On les débarrasse de l'excès de formol par un séjour dans l'alcool à 70°, puis dans l'alcool à 90°. Lorsqu'ils ont acquis une consistance suffisante, on isole à l'aide de deux sections perpendiculaires au grand axe une épaisse tranche correspondant au hile, qu'on inclut dans la celloïdine. Il est facile ensuite de pratiquer des coupes bien orientées, transversales, perpendiculaires au grand axe et passant par le hile. Les coupes un peu épaisses sont colorées au carmin et montées dans le baume.

On obtiendra de belles préparations en injectant, au lieu d'une simple solution de bleu de Prusse, une masse à la gélatine et au bleu. On en charge la seringue et on pratique une injection interstitielle dans un des ganglions. Il est ordinairement nécessaire de placer une pince à pression sur les lymphatiques efférents qui descendent le long de la jugulaire et par lesquels le bleu a tendance à se perdre. Avant de détacher les ganglions injectés, il faut attendre que la gélatine se soit refroidie et ait pris un peu de consistance ; on les dissèque alors avec précaution et on les porte dans la solution de formol ; on les inclut ensuite dans la celloïdine.

On peut aussi injecter des ganglions chez l'animal vivant, en poussant l'injection dans le tissu conjonctif dans la région où prennent naissance les lymphatiques qui aboutissent aux ganglions. L'expérience peut être faite sur l'oreille du lapin (2).

(1) RANVIER, *Traité technique*, 2<sup>e</sup> éd., 1889.

(2) RANVIER *C. R. Ac. des Sc.*, 24 décembre 1894.



Une seringue chargée d'une solution de bleu de Prusse est munie d'une très fine aiguille d'acier. On pique dans le derme de la face interne de l'oreille, près de l'extrémité de l'organe ; on injecte ainsi une partie des lymphatiques qui accompagnent les vaisseaux auriculaires. On sacrifie l'animal et on cherche, à la base de l'oreille, au sein de la parotide, le ganglion auquel aboutissent les lymphatiques injectés. Il est rempli de bleu ; on l'enlève et on le fixe. On peut injecter de la même façon, par piqure des coussinets plantaires, le ganglion poplité des Mammifères et les ganglions lombo-aortiques du canard.

**Substance médullaire, substance corticale, sinus.** — Examinées à un très faible grossissement, les coupes de ganglions injectés montrent la disposition générale des voies lymphatiques et donnent immédiatement une idée très exacte de la structure du ganglion : les sinus lymphatiques sont colorés en bleu ; la substance lymphoïde intermédiaire est colorée en rose clair par le carmin.

Immédiatement sous la capsule, on voit une ligne bleue qui entoure le ganglion jusqu'au hile en épousant les contours festonnés des follicules ;

elle est interrompue de places en places par de minces travées parties de la capsule. Cette ligne bleue correspond au *sinus marginal* (1) qui sépare la capsule des follicules sous-jacents. Ce sinus marginal n'est pas un canal circulaire comparable à celui que nous avons étudié dans l'aire vasculaire du lapin, mais un plexus lymphatique en nappe qui enveloppe toute la surface du ganglion. Le sinus marginal reçoit les lymphatiques afférents ; il embrasse les follicules et se prolonge, entre eux, par des *sinus intermédiaires* qui traversent la substance corticale et vont rejoindre le sinus de la substance médullaire. Ceux-ci sont extrêmement développés et forment un riche réseau dont les mailles sont occupées par des *cordons lymphoïdes* unis directement à la substance corticale. C'est de ce réseau lymphatique médullaire, appelé quelquefois système caver-

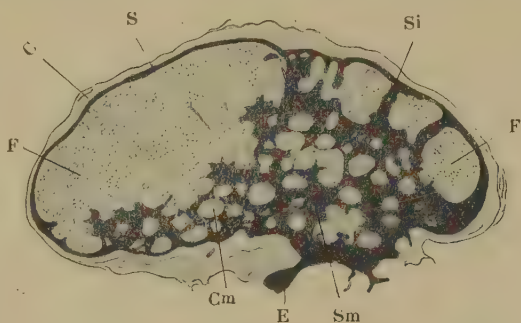


FIG. 469. — Rat. Ganglion cervical dont les voies lymphatiques ont été injectées par piqure d'un ganglion voisin. Coupe passant par le hile.

C, capsule ; — S, sinus sous-capsulaire ; — Si, sinus intermédiaire ; — Sm, sinus de la substance médullaire ; — F, F', follicules de la substance corticale ; — Cm, cordon médullaire ; — E, lymphatique efférent. 25 diam.

(1) Sinus périphérique, sinus sous-capsulaire.

neux, que partent, au niveau du hile, les efférents. Ceux-ci portent

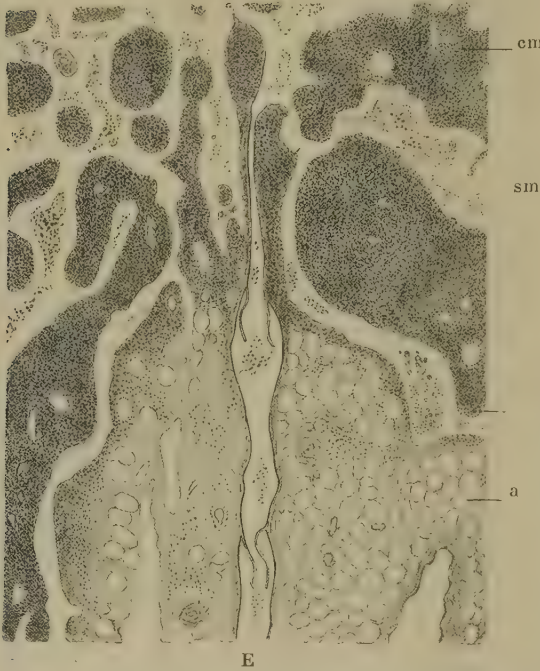


Fig. 470. — Homme. Ganglion iliaque. Coupe passant par le hile et montrant l'origine d'un lymphatique efférent, *E*, dans les sinus médullaires, *Sm*.

*cm*, cordons médullaires ; — *S*, sinus périphérique ; — *A*, tissu adipeux du hile. 50 diam.

des valvules, et, comme on le voit sur les coupes qui ont intéressé ces vaisseaux suivant leur longueur, ces valvules sont orientées dans le sens du courant de la lymphe ; il en est de même pour les afférents.

Une coupe transversale d'un ganglion non injecté, fixé par un mélange bichromate-subligné, coupe passant par le hile et colorée par l'hématéine et l'éosine, nous fournira une image inverse de celle que nous venons d'examiner : les sinus lymphatiques, à peu près vides, apparaissent comme des espaces clairs, tandis que la substance

lymphoïde qui les sépare est énergiquement colorée en bleu. Dans ces conditions, on reconnaît que les follicules de la substance corticale sont plus ou moins confondus et que les cordons médullaires ne sont que des prolongements de la substance lymphoïde corticale. Le ganglion, dans son ensemble, nous apparaît donc comme un réseau lymphatique

intermédiaire à des afférents et à des efférents et dont les mailles sont remplies par du tissu lymphoïde. Celui-ci présente, au niveau de la substance corticale, dans les follicules, des centres germinatifs analogues à ceux que

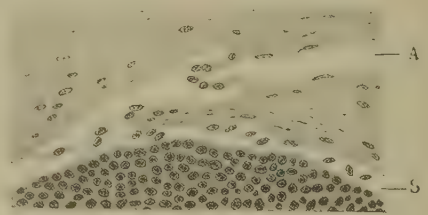


Fig. 471. — Fœtus de vache de 30 centimètres. Ganglion mésentérique. Lymphatique afférent (*A*) s'ouvrant dans le sinus marginal, *S*. D'après SERTOLI.

nous avons déjà observés dans les amygdales et les follicules de l'intestin.

Après avoir pris ainsi une connaissance générale du ganglion, nous devons étudier avec plus de détails la structure de chacune des parties qui le constituent : capsule, travées, sinus, tissu lymphoïde des follicules et des cordons, charpente réticulée, vaisseaux sanguins et nerfs.

**Tissu lymphoïde. Follicules et centres germinatifs. Cordons médullaires. Cellules lymphoïdes.** — Le tissu lymphoïde des ganglions est formé d'une substance corticale compacte et d'une substance médullaire dont les cordons, plus ou moins anastomosés, se

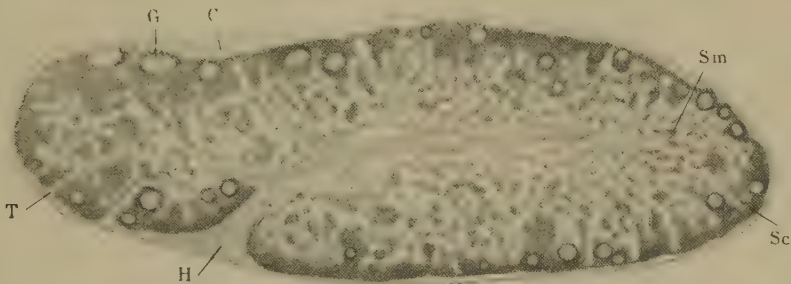


FIG. 472. — Homme. Ganglion cervical. Coupe longitudinale passant par le hile.

*H*, hile; — *C*, capsule; — *T*, travée conjonctive partie de la capsule; — *Sc*, substance corticale avec follicules et centres germinatifs (*G*); — *Sm*, substance médullaire. 7 diam.

continuent, sans ligne de démarcation, avec la substance corticale. Celle-ci est parfois homogène; en général, elle est formée de masses lymphoïdes arrondies plus ou moins confluentes, les follicules, souvent séparés les uns des autres par des sinus intermédiaires. Ce qui caractérise le mieux les follicules, ce sont les *centres germinatifs* qui apparaissent comme une tache claire arrondie au centre du follicule; aussi les nomme-t-on souvent centres clairs. La plupart des follicules sont ainsi formés d'une partie claire, centrale, le centre germinatif, et d'une partie périphérique, très colorée par les colorants nucléaires dans laquelle les lymphocytes, petits, sans protoplasma apparent, sont très serrés les uns contre les autres et apparaissent souvent rangés en séries concentriques. Plus en dehors, le tissu lymphoïde reprend ses caractères habituels; il est formé de lymphocytes.

La véritable signification des *centres clairs* a été montrée par *Flemming* (1) : ces centres contiennent de nombreuses figures de

(1) FLEMMING, *Archiv f. mikr. Anatomie*, XXIV, 1885; — BENDA, *Archiv f. An. u. Phys.*, 1896.



mitose et ils doivent être ainsi considérés comme des centres germinatifs. L'aspect clair de ces centres tient à ce que les noyaux sont plus espacés que dans le reste des follicules. De plus, la plupart de ces noyaux sont ovalaires, vésiculeux, plus gros que ceux des lymphocytes et entourés d'un protoplasma abondant dans lequel les limites cellulaires sont peu distinctes. A côté de ces noyaux clairs, on trouve

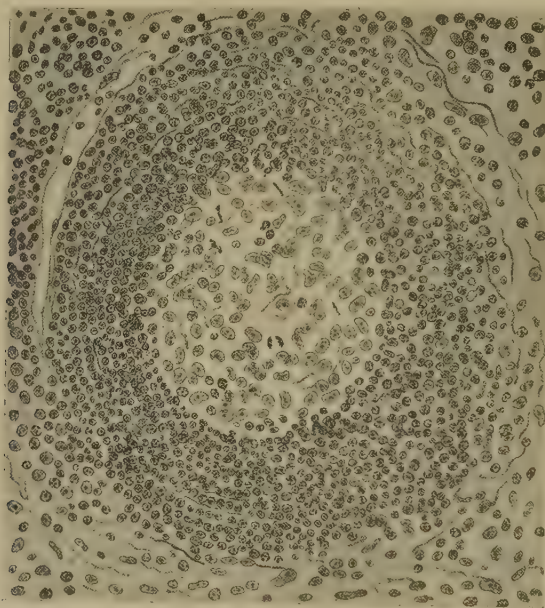


FIG. 473. — Homme. Ganglion lymphatique. Follicule avec centre germinatif. 260 diam.

de petits lymphocytes peu nombreux et des cellules plus grosses, à protoplasma bien limité et basophile qui ressemblent aux cellules lymphoïdes germinatives de l'embryon et aux myéloblastes de la moelle osseuse. Elles sont de même nature ; elles ont été appelées ici lymphoblastes ou leucoblastes (1).

Quelques auteurs ont autrefois avancé que les mitoses des centres germinatifs n'appartiennent qu'à des cellules de la charpente conjonctive (2). Cette opinion exclusive n'est pas soutenable, car on peut voir des figures de caryocinèse dans des cellules lymphoïdes manifestes.

(1) Ces cellules sont appelées gros lymphocytes dans beaucoup de travaux récents ; cette dénomination prête à confusion.

(2) RIBBERT, *Ziegler's Beiträge*, VI, 1889 ; — BAUMGARTEN, *Zeitschrift f. Klin. Medicin*, IX et X, 1885.



Du reste, les centres germinatifs représentent une portion du tissu lymphoïde dans laquelle la différenciation est peu avancée; beaucoup des cellules mésenchymateuses qui le constituent forment une masse indistincte, non différenciée encore, capable de former aussi bien des lymphocytes que des cellules conjonctives. Dans les centres, le tissu de charpente et les cellules lymphoïdes se trouvent encore en partie confondus; toutes les cellules des centres paraissent capables de former des lymphocytes.

Dans certains objets, les centres germinatifs se présentent avec un aspect un peu spécial :

ce ne sont plus des centres clairs, mais au contraire de petits nodules lymphoïdes bien limités, plus foncés que le tissu qui les entoure et formé de lymphocytes différenciés; on y trouve aussi des mitoses. Ces *centres germinatifs nodulaires*, distincts des *centres germinatifs clairs*, se voient par exemple, dans les ganglions des Oiseaux; on les a appelés parfois follicules secondaires.

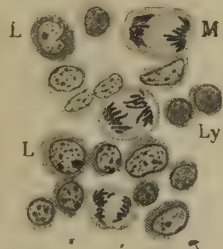


FIG. 475. — Cygne. Ganglion cervical. Centre germinatif.

Ly, lymphocytes; — L, L, leucoblastes; — M, leucoblaste en mitose. 800 diam.

Les petites masses énergiquement colorées par les couleurs basiques qui résultent de la fragmentation du noyau pycnotique ne tardent pas à perdre leurs affinités et bientôt ne se colorent plus que par les couleurs acides et finalement disparaissent. Ces phénomènes de

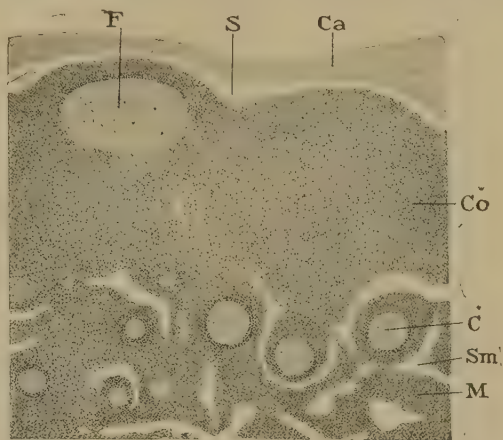


FIG. 474. — Homme. Ganglion cervical légèrement hyperplasié. Coupe montrant la formation de centres germinatifs dans les cordons médullaires.

Co, substance corticale; — F, follicule avec centre germinatif; — S, sinus marginal; — Ca, capsule; — M, cordon médullaire; — Sm, sinus médullaire; — C, centre germinatif dans un cordon médullaire. 30 diam.

A côté des figures de division cellulaire, les centres germinatifs montrent de nombreuses figures de destruction nucléaire. Elles se présentent sous forme de petites masses arrondies fortement colorées par les couleurs nucléaires; elles correspondent à la pycnose du noyau, dont les aspects et les stades ne sont pas différents de ceux que nous avons étudiés ailleurs (voir ch. v).

dégénérescence nucléaire, parfois très marqués, peuvent se voir, dans le même centre, à côté de nombreuses mitoses.

Les *cordons médullaires* qui se continuent sans limites avec le tissu lymphoïde de la substance corticale, ont la même structure que lui. Leur composition cellulaire est la même que celle de la substance lymphoïde qui réunit les follicules et forme leur partie la plus extérieure; ils sont constitués par des lymphocytes de petite taille, à protoplasma peu visible. Bien que, dans la règle, les cordons médullaires ne contiennent pas de follicules et de centres germinatifs, il n'est cependant pas absolument rare d'en observer à leur niveau, chez différents mammifères et chez l'homme. Dans ce cas, le follicule, peu volumineux, apparaît comme un renflement du cordon; mais il possède un centre germinatif ayant les mêmes caractères que ceux de la substance corticale.

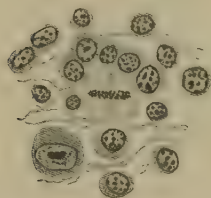


FIG. 476. — Canard.  
Ganglion cervical  
Leucoblaste et lymphocytes. Leucoblaste en mitose. 850 diam.

Dans les cordons, comme dans la substance corticale, les figures de caryocinèse n'appartiennent guère qu'aux centres germinatifs; il est possible cependant d'en trouver en dehors de ces centres, en plein tissu lymphoïde; le fait n'est pas rare, surtout quand les ganglions sont en voie de développement ou atteints légèrement par une cause d'irritation.

Les artères qui, avec les veines, ont pénétré dans le hile, sont situées d'abord dans les travées, puis donnent des branches aux cordons lymphoïdes. Dans les ganglions dont les travées conjonctives sont peu développées, comme chez l'homme et surtout chez le lapin, le cobaye, les branches artérielles de la substance médullaire sont entourées d'une gaine lymphoïde; beaucoup de cordons médullaires présentent donc, à leur centre, un vaisseau artériel important. Cette disposition rappelle la gaine lymphoïde artérielle que nous trouvons dans la rate; seulement, les larges vaisseaux qui se trouvent en dehors du cordon, dans le ganglion, sont des sinus lymphatiques, tandis que dans la rate, ce sont des sinus veineux.

Comme celui de la substance corticale, le tissu lymphoïde des cordons médullaires ne contient, comme éléments lymphoïdes, à peu près que des lymphocytes. Les leucocytes polynucléaires et les leucocytes éosinophiles qu'on peut y observer sont des éléments diapédésés venus du sang des vaisseaux; ils sont toujours peu nombreux, sauf dans les cas pathologiques, inflammation ou hémorragie. Dans des cas exceptionnels, le tissu lymphoïde peut contenir des cellules res-

semblant aux myélocytes granuleux, capables de se multiplier et de se transformer en leucocytes polynucléaires. Mais la présence de ces éléments constitue une réaction particulière, qui n'appartient pas à l'état physiologique ; en tout cas, elle est rare et toujours discrète. Dans les cordons lymphoïdes, on peut voir, à l'état normal, un certain nombre de lymphocytes se transformer en cellules plasmatisques caractéristiques. Cette différenciation, qui montre nettement les liens de parenté étroits qui existent entre lymphocytes et plasmocytes, est beaucoup plus facile à voir dans les cas où les ganglions sont atteints d'inflammation chronique ; elle s'étend alors aux lymphocytes de la substance corticale. C'est là, du reste, un fait qui n'est pas particulier aux ganglions et qui peut s'observer facilement dans le tissu lymphoïde enflammé chroniquement, dans les amygdales hypertrophiées des enfants, etc.

Il n'est pas rare de trouver, à côté des lymphocytes, dans le tissu lymphoïde, des hématies ; elles sont venues des vaisseaux sanguins, à la suite de leucocytes diapédésés. Elles sont peu nombreuses, sauf dans les cas pathologiques (inflammation aiguë, hémorragie). Ces globules rouges sont voués à la destruction ; ils sont l'origine des grains de pigment brunâtre, donnant les réactions du fer, très fréquents dans les ganglions ; ils sont libres, ou, plus souvent, phagocytés dans l'intérieur des cellules du réticulum. Ce pigment sanguin est, vraisemblablement, l'origine de certains pigments mélaniques qu'on trouve dans les ganglions à la suite d'hémorragies anciennes dans la région d'origine des lymphatiques qui aboutissent à ces ganglions et qui leur donnent une teinte ardoisée ; ces pigments n'ont plus les réactions du fer. Le pigment sanguin qu'on trouve dans le tissu lymphoïde ne provient pas seulement de globules rouges détruits sur place ; il provient aussi de globules rouges apportés par la lymphe, libres ou entraînés par des leucocytes qui les ont phagocytés. Dans ce cas, on le rencontre en plus grande abondance dans l'intérieur des sinus.

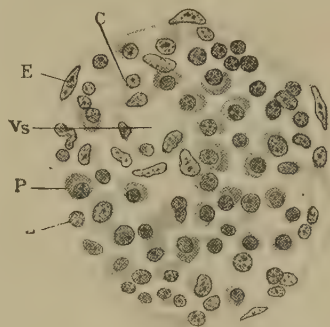


FIG. 477. — Lapin. Ganglion poplité. Coupe d'un cordon de la substance médullaire. Transformation de lymphocytes en plasmocytes.

Vs, vaisseau sanguin ; — E, cellule endothéliale du sinus lymphatique dans lequel est plongé le cordon lymphoïde ; — C, cellule conjonctive ; — L, lymphocyte ; — P, plasmocyte. 750 diam.

**Cellules lymphoïdes contenues dans les sinus.** — Les sinus lymphatiques sont revêtus de cellules endothéliales et leur lumière est, chez les Mammifères, traversée par des filaments plus ou moins compliqués sur la nature desquels nous nous expliquerons un peu plus loin, en étudiant la charpente réticulée du ganglion. Dans la lumière des sinus, entre les filaments réticulés, on trouve des cellules lymphoïdes. La plupart sont des lymphocytes de petite taille semblables à ceux du tissu environnant. Les sinus de la substance médullaire en sont ordinairement plus chargés que le sinus marginal; mais il

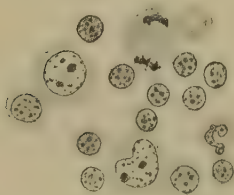


FIG. 478. — Homme. Coupe d'un ganglion inguinal. Contenu d'un sinus. Lymphocytes. Polynucléaire. Trois cellules endothéliales libres dont l'une est en caryocinèse. 750 diam.

existe, à ce sujet, de grandes variations qui sont, en partie, sous la dépendance de la vitesse d'écoulement de la lymphe. A côté des lymphocytes, on trouve des cellules plus volumineuses dont le protoplasma, beaucoup plus large, n'a pas d'affinité pour les couleurs basiques; le noyau, arrondi, ovalaire ou réniforme, est beaucoup moins colorable et présente un réseau chromatique moins serré. Ces volumineuses cellules existent à l'état normal, dans les sinus, mais elles sont moins nombreuses que les lymphocytes. On peut en trouver en mitose.

La plupart des auteurs ont considéré ces grosses cellules comme des lymphocytes de grande taille provenant des centres germinatifs (1). Peut-être cette interprétation est-elle vraie pour quelques-unes d'entre elles. Mais la grande majorité correspondent à des cellules endothéliales des sinus lymphatiques gonflées et desquamées et à des cellules du réticulum, libérées de la même manière. Chez l'homme, elles sont, à l'état normal, peu nombreuses; mais les moindres causes d'inflammation au voisinage d'un ganglion, l'irritation produite par la résorption de globules rouges ou de corps étrangers les font apparaître en nombre plus grand; il n'est pas rare alors d'en trouver en mitose. Cette réaction n'est pas différente de celle que nous avons étudiée à propos de l'endothélium péritonéal (voir ch. VI). Dans les ganglions situés au voisinage des tumeurs malignes, on trouve souvent les sinus remplis de ces cellules, en dehors de tout envahissement du ganglion par le néoplasme; c'est là un fait qui ne doit pas être oublié des histo-pathologistes. Les cellules ainsi formées arrivent naturellement au canal thoracique et, par lui, au système veineux. Il

(1) WEIDENREICH, *Die Leukocyten, Ergebnisse der Anatomie*, XIX, Wiesbaden, 1911; — SCHOTT, *Archiv f. mikr. An.*, LXXIV, 1909.



est probable qu'une partie des grands leucocytes mononucléaires contenus dans le sang de la circulation générale répondent à ces grandes cellules des sinus.

Ces cellules endothéliales mobilisées ont, dans cette transformation, conservé leur vitalité et elles ont acquis un pouvoir phagocytaire considérable : on les trouve souvent chargées de globules rouges, de pigment sanguin, de débris nucléaires, de particules étrangères diverses, etc. (1). Ces phénomènes sont, à l'état normal, assez discrets ; ils sont manifestes dans tous les cas où le ganglion a été soumis à une cause quelconque d'irritation. On peut les produire aseptiquement par l'injection de particules étrangères, de globules rouges, de suspensions fines dans le tissu conjonctif d'où proviennent les lymphatiques afférents du ganglion.

Les leucocytes polynucléaires et les leucocytes éosinophiles sont rares dans les sinus, à l'état normal ; ils sont plus nombreux dans tous les cas où le ganglion est irrité ; ils apparaissent, en très grand nombre, dans les inflammations aiguës. Ils viennent du sang par diapédèse.

Des hématies libres existent toujours, en nombre variable, dans la lymphe des sinus. Elles sont ordinairement peu nombreuses et ne tardent pas à être absorbées par des phagocytes endothéliaux et transformées sur place en pigment. Ces phénomènes sont naturellement beaucoup plus manifestes dans les cas d'hémorragie, d'inflammation aiguë, etc. Dans certains cas particuliers, les globules rouges sont si nombreux que les sinus paraissent absolument injectés de sang, ce qui donne au ganglion frais une teinte rouge vif. Cet aspect existe parfois, à l'état normal, dans les ganglions cervicaux des Oiseaux ; il s'explique, ici, par la disposition particulière de l'efférent qui est court, s'ouvre directement dans le confluent jugulaire, ce qui permet un reflux du sang veineux dans le ganglion. Chez les Mammifères, le fait est plus difficile à expliquer. Quelques auteurs ont considéré les globules rouges des sinus comme des éléments formés dans le ganglion. Mais, en réalité, les ganglions ne sont pas des foyers de formation de globules rouges. On n'y trouve de globules rouges nucléés que dans des cas absolument exceptionnels, même à l'état embryonnaire et même à l'état pathologique, chez l'adulte. La plupart des auteurs ont décrit ces ganglions rouges des Mammifères comme des organes spéciaux, les glandes hémolymphatiques, que nous étudierons un peu plus loin.

(1) Voir SCHUMACHER, *Archiv f. mikr. An.*, XLVIII, 1897, et LIV, 1899.

**Charpente conjonctive du ganglion. Capsule. Travées.** — La capsule conjonctive qui enveloppe le ganglion apparaît nettement sur les coupes colorées par les méthodes usuelles. Elle se continue au dehors avec le tissu cellulo-adipeux qui entoure l'organe. Elle est, en général, peu épaisse et formée surtout de faisceaux conjonctifs avec des fibres élastiques et quelques cellules conjonctives. On y voit aussi, chez l'homme, des fibres musculaires lisses peu nombreuses qui peuvent se prolonger dans les travées. Mais ces éléments musculaires sont beaucoup mieux représentés chez le bœuf, le cheval et le mouton dont les gros ganglions périphériques sont des objets favorables. Les fibres musculaires se reconnaissent nettement sur les coupes colorées à l'hématéine et au mélange picro-fuchsine de Van Gieson. La couche superficielle de la capsule est formée de gros faisceaux conjonctifs. Les fibres musculaires lisses occupent la couche profonde et sont groupées en petits faisceaux de direction variée, situés dans les mailles d'un réseau élastique. Cette structure est analogue à celle que l'on observe dans la paroi du canal thoracique et des gros troncs lymphatiques. Ces fibres musculaires peuvent être isolées par différents procédés, en particulier par dissociation d'un fragment que l'on aura laissé macérer pendant 15 à 20 minutes dans une solution de potasse à 40 p. 100 (1). La dissociation est faite dans la solution de potasse ; si l'on fait passer de l'eau sous la lamelle, les cellules musculaires ne tardent pas à se dissoudre ; le réseau élastique, au contraire, résiste, et apparaît avec une grande netteté.

Les fibres musculaires de la capsule se continuent avec celles des vaisseaux lymphatiques afférents et se prolongent dans les travées. Il en est de même du réseau élastique qui se continue avec celui des travées et avec celui de l'adventice des vaisseaux sanguins. Il disparaît dans la substance lymphoïde du ganglion et ne reparait qu'au niveau du hile.

De la face profonde de la capsule partent des travées fibreuses qui, cloisonnant le sinus marginal, s'enfoncent dans la substance corticale, séparant plus ou moins les follicules. Leur structure rappelle celle de la capsule ; elles sont formées de faisceaux conjonctifs véritables, et contiennent aussi un réseau élastique, des vaisseaux sanguins et des fibres musculaires lisses ; ces dernières se voient bien surtout dans les ganglions des animaux qui, comme le bœuf et le cheval, ont un système trabéculaire très développé.

Chez l'homme, les travées se voient bien, mais elles sont peu

1 RAVIER, *Traité technique*, 1889.

développées ; elles se perdent dans la substance corticale où elles se continuent avec l'adventice des vaisseaux et avec la charpente conjonctive réticulée du ganglion. Chez le bœuf et le cheval, elles sont beaucoup plus épaisses ; on les suit plus loin dans la substance corticale ; on en voit qui rejoignent les travées conjonctivo-vasculaires de la substance médullaire et du hile. Chez les petits rongeurs (lapin, cobaye, rat), les travées sont à peine représentées ou même n'exis-

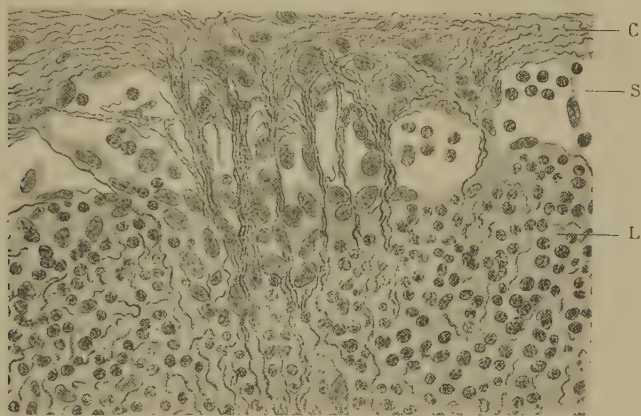


FIG. 479. — Homme. Ganglion cervical. Bichromate-formol acétique. Hématoxyline-picroponceau. Travée fibreuse unissant la capsule à la substance corticale.

C, capsule ; — S, sinus marginal ; — L, tissu lymphoïde de la substance corticale. Les fibrilles de la capsule se continuent avec celles du réticulum. Dans l'intérieur du sinus et dans la substance corticale, on voit les cellules conjonctives allongées et accolées aux fibrilles. 450 diam.

tent pas, de sorte que chez eux, les follicules de la substance corticale ont une grande tendance à la confluence.

Les faisceaux conjonctifs de la capsule et des travées sont formées de fibrilles qui gonflent dans les acides dilués et donnent de la gélatine par coction ; ce sont donc de véritables fibrilles collagénés. On comprendra l'importance de cette remarque quand nous discuterons la nature du tissu réticulé, qui n'a pas exactement les mêmes réactions.

**Tissu réticulé.** — Les travées conjonctives du ganglion se continuent avec une charpente fibrillaire, réticulée, très délicate, tendue comme une trame à travers tout l'organe et qui sert de support aux cellules lymphoïdes : c'est le *tissu réticulé*. Ce tissu, dans les préparations faites par les méthodes usuelles, est presque complètement masqué par la présence des lymphocytes. Pour l'apercevoir, il faut chasser les cellules lymphoïdes. Comme elles remplissent les mailles du réseau, sans adhérer aux fibrilles, c'est une opération assez facile.

Le ganglion est placé pendant 24 à 48 heures dans 100 centimètres cubes d'alcool au tiers (1) ; puis, il est plongé dans une solution légèrement sirupeuse de gomme arabique qui le pénètre progressivement, l'alcool au tiers étant trop dilué pour coaguler la gomme. Après vingt-quatre heures, le ganglion est plongé dans l'alcool à 90° qui coagule la gomme et durcit le ganglion. Lorsqu'il a acquis une consistance suffisante, on l'applique sur un morceau de bois avec une solution épaisse de gomme arabique. Avec un microtome à glissière ou avec le microtome de Malassez, on pratique des coupes passant par le hile. Ces coupes sont reçues dans l'alcool au tiers ; on les porte ensuite avec une spatule dans une petite cuvette à fond plat contenant de l'eau distillée et placée sur un fond noir. Avec un pinceau à aquarelle, on étale la coupe sur le fond. Lorsqu'elle adhère bien au verre, avec la pointe du pinceau tenu perpendiculairement, on la touche doucement en différents points de petits coups répétés, et sans la déplacer. La coupe devient de plus en plus transparente ; elle se vide de ses cellules ; bientôt elle apparaît comme une dentelle très fragile. Ces coupes sont colorées au picrocarmin et montées dans la glycérine ; d'autres, après coloration à l'hémalum et à la fuchsine picriquée, pourront être montées dans le baume.

Sur les préparations ainsi faites, on aperçoit nettement la charpente réticulée du ganglion. Si l'expulsion des cellules lymphatiques n'a pas été complète, on voit les follicules trancher par leur opacité au milieu du tissu environnant réduit à une fine dentelle ; c'est qu'ils sont formés d'un tissu lymphoïde plus serré où les lymphocytes sont particulièrement nombreux et que dans leurs centres germinatifs, les cellules lymphatiques et la charpente conjonctive sont en partie confondues. Sur les coupes traitées complètement par le pinceau, on aperçoit, à la périphérie du follicule un réseau extrêmement fin ; il existe aussi vers le centre, mais celui-ci a été souvent complètement emporté.

Le réticulum n'est pas simplement formé par un réseau de fibrilles entrecroisées. Ces fibrilles s'anastomosent, forment des mailles de 10, 20, 30  $\mu$  de diamètre. Elles s'appuient sur les vaisseaux ; on les voit s'insérer sur la paroi des capillaires sanguins ; elles se continuent d'autre part avec les travées parties de la capsule.

Sur les coupes de ganglion du boeuf, dans lesquelles les travées sont très développées, on voit que le réticulum qui s'insère sur les travées est formé de fibres assez grosses. Plus profondément, en plein tissu lymphoïde, il est formé de fibres plus fines, à mailles plus serrées. Dans la portion périphérique des follicules, les mailles prennent une disposition concentrique et constituent parfois, par leur accollement, une sorte de membrane. Lorsqu'on pousse une injection interstitielle de bleu de Prusse dans un ganglion, la matière colorante s'arrête à ce niveau et ne pénètre pas dans le follicule. Les fibres qui pénètrent dans le follicule sont plus fines et forment des mailles très fines. Le centre clair est presque toujours emporté par le pinceau ; il contient de fines fibrilles, plus rares, mais pas un réseau régulier et serré.

**Nature du tissu réticulé.** — Dans les préparations colorées au picrocarmin et montées dans la glycérine, les fibres du réticulum

(1) Deux volumes d'eau distillée ajoutés à un volume d'alcool à 90°. Voir RANVIER, *Traité technique d'histologie*, 2<sup>e</sup> éd., 1889.



sont colorées en rose, comme le tissu conjonctif ; les plus grosses seules, celles qui s'insèrent sur les travées, ont un aspect fibrillaire ; la plupart paraissent homogènes et légèrement réfringentes. Sur les préparations colorées à l'hématéine et à la fuchsine picrique, les fibres sont colorées en rouge vif, comme le tissu conjonctif. Sur les coupes de ganglions fixés par les mélanges chromosmio-acétiques, elles se colorent comme les fibres conjonctives et prennent la couleur plasmastique dans les colorations combinées diverses ; elles prennent vivement les bleus de méthyle et particulièrement le bleu pour micrographie de Saint-Denis (Zachariadès) (1).

D'après ces réactions colorantes, on serait tenté de conclure que le tissu réticulé est simplement formé par un réseau de fibrilles conjonctives, dont les délicats faisceaux, anastomosés dans tous les plans, limitent des mailles très fines. Mais ces fibrilles ne possèdent pas toutes les réactions du tissu conjonctif : elles ne gonflent pas dans les solutions acides diluées, comme les fibrilles conjonctives. La charpente des ganglions donne bien par la coction, une petite quantité de gélatine ; mais cette quantité, très minime, paraît devoir être rapportée seulement aux vaisseaux, à la capsule et aux travées, et non au réticulum (2). Les fibrilles du tissu réticulé ne sont donc pas des fibrilles collagènes, au sens véritable du mot (3).

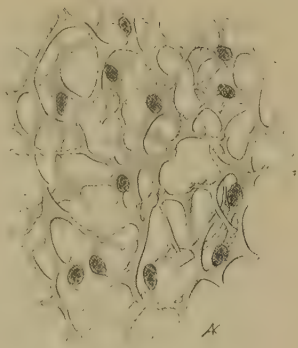


FIG. 480. — Ganglion mésentérique du porc. Coupe faite après injection interstitielle d'acide osmique et d'alcool au tiers. Charpente réticulée obtenue par l'action du pinceau. D'après RANVIER.

(1) DUBREUIL (*C. R. Ass. des an.*, 1904) a indiqué un excellent mode-d'emploi de ce bleu. Un ganglion de chien est fixé par le liquide de Lushossek et inclus dans la paraffine. Les coupes sont colorées à fond pendant plusieurs jours dans la safranine anilinée. On différencie lentement (sans décoloration préalable de la safranine) dans la solution suivante : Bleu de Zachariadès (bleu pour micrographie de Saint-Denis). Solution à 1 p. 200 : 4 centimètres cubes ; solution saturée d'acide picrique, 46 centimètres cubes ; eau, alcool, xylol, baume.

Dans la coloration des fibrilles par le bleu de méthyle après mordantage par l'acide phospho-molybdique (MALLORY), la coloration des noyaux par la fuchsine acide peut être avantageusement remplacée par une coloration des noyaux au carmin.

(2) YOUNG, *J. of Physiology*, XIII, 1892 ; — MALL, *Abh. der K. S. Gesellschaft der Wiss.*, XVII, Leipzig, 1891, et *The American Journal of Anatomy*, I, 1901-1902 ; — RÖSSLE et YOSHIDA, *Ziegler's Beiträge*, XLV, 1909 ; — DISSE, *Ergebnisse der Anatomie*, VII, 1897, Wiesbaden, 1898 ; — HOEHL, *Archiv f. An.*, 1897.

(3) Le mot de collagènes est employé souvent à tort comme synonyme de conjonctif ; seules méritent le nom de collagènes les fibrilles conjonctives qui gonflent dans les

La réfringence de ces fibrilles, un peu plus accusée que celle des fibrilles conjonctives, leur résistance beaucoup grande à la digestion par la pepsine, pourraient faire supposer qu'elles sont de nature élastique. Mais elles n'ont pas les réactions principales de ce

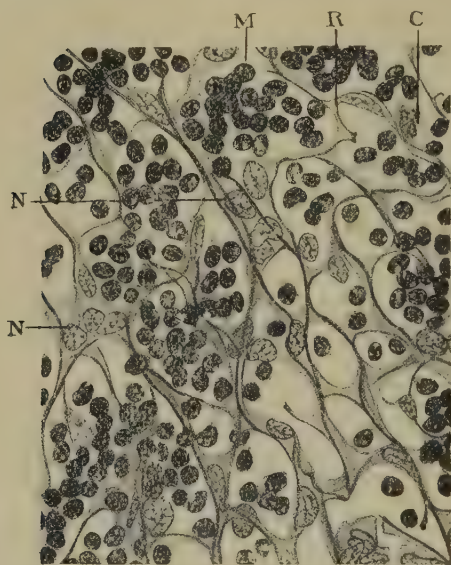


FIG. 481. — Coupe de ganglion mésentérique de l'homme montrant la constitution du stroma conjonctif réticulé. Il est formé par un réseau protoplasmique parsemé de noyaux et parcouru par des fibrilles conjonctives qui ont pris naissance dans ce protoplasma.

R, travée du réticulum; — N, N, nœuds du réticulum; — M, maille du réticulum remplie de lymphocytes; — C, cellule conjonctive libérée de ses connexions (macrophage). Hématéine, éosine, orange. D'après DOMINICI.

tissu : résistance aux solutions de potasse à 40 p. 100, coloration en jaune par le picro-carmin, la fuchsine picriquée, etc., colorations spécifiques par l'orcéine, la méthode de Weigert, etc. On peut réussir à imprégner le réticulum par le chromate d'argent par la méthode de Golgi. On peut le colorer en noir par l'acide osmique après l'action de l'émétique et de l'acide acétique (1); mais ces réactions, qu'il partage avec le tissu élastique, n'ont rien de spécifique.

Les fibrilles du réticulum ne sont donc ni des fibrilles élastiques, ni des fibrilles collagènes; ce sont des fibrilles conjonctives jeunes, semblables à celles de l'embryon; elles restent dans cet état et ne fabriquent pas de collagène.

Leurs relations avec les noyaux cellulaires est une autre source de difficultés. La présence de noyaux aux points nodaux du réticulum avait conduit *Kölliker* à considérer le réseau comme formé de cel-

acides dilués et donnent de la gélatine par la coction. (ZACHARIADÈS, *S. de Biologie*, 20 février 1904.) Les fibrilles du tissu réticulé rentrent dans la catégorie des fibres en treillis de OPPÉL (*An. Anzeiger*, VI, 1891). On peut les imprégner par l'argent (méthodes de Golgi ou de Bielchowsky). Le terme de précollagène s'applique seulement aux fibrilles conjonctives ordinaires de l'embryon qui, elles, sont bien destinées à former du collagène, tandis que les fibrilles du tissu réticulé sont arrêtées dans leur développement. D'une manière générale, les fibres en treillis et les fibrilles embryonnaires résistent aux colorations électives du tissu conjonctif ou les prennent moins bien que les fibres collagènes (voir LAGUESSE, *Réunion biologique de Lille*, 13 mars 1920).

(1) Voir pour cette méthode, ch. XIV.

lules conjonctives étoilées et anastomosées. Mais sur les coupes de ganglions de bœuf faites après l'action de l'alcool au tiers et bien dégagées par le pinceau, les noyaux du réticulum de la substance lymphoïde apparaissent relativement peu nombreux; une partie d'entre eux semblent avoir été enlevés par le pinceau; on n'en trouve pas à tous les points nodaux. Si au contraire le traitement des coupes par le pinceau est fait après une injection interstitielle d'une solution d'acide osmique à 1 p. 100, ces noyaux apparaissent plus nombreux (1). Ces observations ont conduit *Ranvier* à conclure que les noyaux du réticulum ne sont pas compris dans l'épaisseur des fibres mais à leur surface. Ils appartiennent à des cellules endothéliales qui se moulent sur les fibres du réticulum, comme les cellules endothéliales du grand épiploon.

Si cette conclusion est exacte, on doit pouvoir mettre en évidence par l'argent les espaces intercellulaires qui séparent les cellules de cet endothélium. C'est ce qu'a cherché à faire *Ranvier* en pratiquant dans un ganglion de chien une injection interstitielle de nitrate d'argent à 1 p. 300 et en y faisant ensuite des coupes après congélation. Dans ces conditions, on arrive en effet à mettre en évidence des lignes noires d'argent à la surface des travées; mais elles sont beaucoup moins régulières, beaucoup moins complètes que celles qu'on obtient par exemple avec l'épiploon fenêtré du chien. Les cellules qui se trouvent à la surface des travées du réticulum forment donc un revêtement irrégulier et incomplet. En réalité, comme le montrent les techniques modernes, et comme on le voit, par exemple, sur des coupes de ganglions bien fixés, colorées par l'hématéine et par un colorant plasmatique énergique, les cellules conjonctives forment un réseau à prolongements anastomosés dans lequel sont contenues les fibrilles. Tantôt le protoplasma enveloppe complètement la fibrille; tantôt protoplasma et fibrille paraissent simplement accolés; en certains points, les fibrilles sont complètement dépouillées de protoplasma.

Si au lieu de s'adresser aux gros ganglions du bœuf, du mouton, du chien, riches en tissu conjonctif, on examine les ganglions du lapin, du cobaye, la nature fibrillaire du réticulum paraît moins évidente. Dans le sinus marginal du lapin, les plus fines travées ont des noyaux qui paraissent appartenir réellement à la fibre. Sur les coupes des cordons folliculaires, on aperçoit, à côté de fibrilles rares, des cellules conjonctives ramifiées qui participent à la structure de la char-

(1) *RANVIER, Traité technique.*



pente. Enfin, si au lieu de s'adresser à des animaux adultes, on étudie les ganglions de jeunes animaux et de fœtus, on constate que les cellules mésenchymateuses étoilées sont plus nombreuses et les fibrilles plus rares.

Sur le sujet si longtemps débattu de la structure du tissu réticulé,

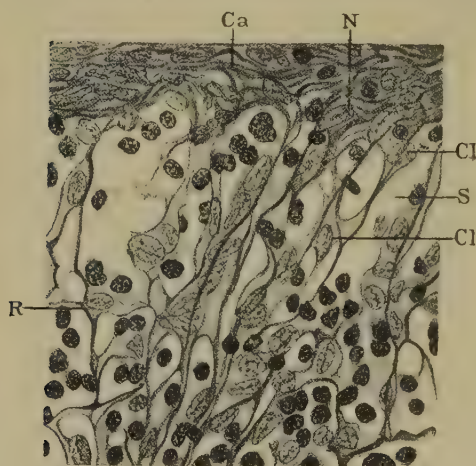


FIG. 482. — Homme, coupe d'un ganglion lymphatique. Région sous-capsulaire.

*Ca*, capsule conjonctive; — *S*, lumière du sinus sous-capsulaire; — *Cl*, cloisons du sinus sous-capsulaire; — *N*, noyau d'une cellule conjonctive; — *R*, fibrille du réticulum unie intimement au protoplasma d'une cellule conjonctive. D'après DOMINICI.

il est donc possible aujourd'hui de donner des éclaircissements. La charpente primitive du ganglion embryonnaire est constituée par un réseau de cellules mésenchymateuses; les fibrilles n'apparaissent que secondairement. Cette trame cellulaire peut conserver ses caractères plus ou moins longtemps, suivant l'organe et suivant l'espèce. Le réticulum du sinus marginal reste en partie cellulaire chez certaines d'espèces.

Chez la plupart des mammifères et chez l'homme en particulier, des fibrilles ne tardent pas à apparaître

dans le réticulum cellulaire. Ces fibrilles sont formées par les cellules, comme les autres fibrilles conjonctives. Ces fibrilles gardent leur caractère embryonnaire et ne fabriquent pas de collagène. A leur contact subsistent les cellules qui les ont formées (1). Dans le tissu réticulé du ganglion de l'adulte, ces cellules sont accolées aux fibrilles ou les enveloppent plus ou moins de leur protoplasma indifférencié; en certains points elles paraissent confondues complètement avec elles et le noyau paraît appartenir à la fibrille. On comprend donc qu'on puisse observer suivant les cas des cellules conjonctives anastomosées, ou des fibrilles plus ou moins enveloppées par le protoplasma cellulaire dans lequel elles se sont différenciées. Ces aspects correspondent à des stades de développement.

Quant aux fibrilles, elles sont de nature spéciale : ce sont des

(1) C'est ce que l'on voit aussi dans l'épiploon, que RANVIER comparait à un ganglion étalé.



fibrilles conjonctives qui restent toute la vie à l'état embryonnaire et ne se transforment pas en fibrilles collagènes (1).

Dans les centres clairs, la formation des fibrilles est plus réduite ; elles existent, mais il y en a peu. A ce niveau, les cellules mésenchymateuses sont en partie confondues. Elles forment donc là, en partie, une sorte de plasmode. De plus, cellules lymphoïdes et cellules de charpente sont souvent moins bien délimitées. Beaucoup de noyaux des centres clairs, au repos et en mitose appartiennent donc à des éléments qui peuvent être considérés aussi bien comme des éléments de la charpente que comme des éléments lymphoïdes. En réalité, leur différenciation fonctionnelle n'est pas achevée. Seules sont bien différenciées les grosses cellules lymphoïdes germinatives dont le corps protoplasmique, arrondi, bien limité, prend plus ou moins les couleurs nucléaires.

**Réticulum des sinus. Rapports des sinus avec les mailles du tissu réticulé.** — La lumière des sinus lymphatiques est traversée par des fibrilles et de fines travées qui semblent, sur les coupes traitées par le pinceau, continuer le réticulum du tissu lymphoïde. Ce réticulum est particulièrement visible dans le sinus marginal qui contient en général peu de cellules lymphatiques. Ce sinus, interrompu déjà, chez le bœuf, le cheval, par les grosses travées parties de la capsule, est traversé aussi par des fibres réticulées dont la direction est plus ou moins transversale par rapport à l'axe du sinus. Ces fibres apparaissent comme de fins cordages tendus d'une paroi à l'autre ; elles se bifurquent, s'anastomosent, mais sans former cependant une trame à mailles régulières et serrées comme dans le tissu lymphoïde voisin. A la surface de ces fines travées on aperçoit des noyaux. Nous ne reviendrons pas sur ce que nous avons dit plus haut de la nature du tissu réticulé. La différenciation des fibrilles paraît moins accusée dans l'intérieur des sinus que dans le reste du tissu lymphoïde et il est probable que beaucoup de noyaux appartiennent à des éléments conjonctifs dans lesquels des fibrilles ne sont pas encore apparues.

(1) ZACHARIADÈS, *S. de Biologie*, 20 février 1904. Voir aussi ch. XI, MALL, se basant sur les réactions spéciales des fibrilles du réticulum, les considère comme de nature spéciale ; ce ne sont ni des fibrilles élastiques, ni des fibrilles conjonctives. Cette conclusion, adoptée par beaucoup d'auteurs, repose sur la confusion des fibrilles collagènes et des fibrilles conjonctives embryonnaires. V. EBNER, constatant l'absence de gonflement dans les acides, propose une explication spéciale : les fibrilles seraient entourées d'une membrane élastique empêchant le gonflement. Mais les fibrilles collagènes possèdent une membrane et elles gonflent cependant. Ce qui empêche le gonflement, c'est l'absence d'une substance capable de gonfler, c'est l'absence de collagène.

Comment faut-il comprendre les relations du tissu réticulé avec la lumière des sinus ? La paroi du sinus est revêtue d'un endothélium lymphatique qu'il n'est pas très difficile de mettre en évidence dans les gros sinus par les imprégnations d'argent, par des injections interstitielles ou par injection de gélatine argentée dans les voies afférentes. Dans la substance médullaire, les cordons lymphoïdes sectionnés en travers apparaissent en général bien limités par une paroi conjonctive mince à la surface de laquelle on aperçoit des noyaux endothéliaux. Il semble donc que le tissu lymphoïde avec son réticulum conjonctif et ses lymphocytes soit nettement séparé de la lymphe



FIG. 483. — Enfant de 2 ans. Ganglion médiastinal dont les vaisseaux sanguins ont été injectés. Coupe passant par le hile.

H, hile; — C, réseau vasculaire de la substance corticale; — A, A, anastomoses du réseau sanguin cortical avec les vaisseaux du tissu adipeux péri capsulaire. 25 diam.

par la paroi d'un vaisseau lymphatique, par un endothélium. Cette disposition fondamentale est en effet celle que nous trouverons tout à l'heure dans les ganglions embryonnaires des Mammifères et dans les ganglions des Oiseaux, de structure plus simple que ceux des Mammifères. Mais le cloisonnement secondaire des sinus, chez les Mammifères, vient modifier un peu

cette disposition. Le réticulum qu'on trouve dans les sinus est en partie formé par de véritables cellules qui représentent des cellules conjonctives endothéliales modifiées et adaptées à un nouveau rôle. Il est donc fort probable qu'en différents points, la barrière endothéliale régulière séparant la lumière des sinus des mailles du réticulum n'existe plus. La facilité avec laquelle les cellules endothéliales se gonflent et deviennent libres est un fait qui vient encore appuyer cette manière de voir.

La lumière des sinus ne se continue donc pas directement avec les espaces spongieux du réticulum. Ces espaces sont séparés de la lumière des sinus par un endothélium vasculaire lymphatique, mais celui-ci présente probablement des interruptions dues principalement à la transformation de cellules endothéliales en cellules du tissu réticulé. Quoi qu'il en soit, les lymphocytes, très peu adhérents à la trame, comme le montrent les dissociations, ne trouvent dans la barrière endothéliale des sinus qu'un obstacle insignifiant.

**Vaisseaux sanguins.** — La distribution des vaisseaux sanguins des ganglions doit être étudiée sur des pièces injectées. On peut à la rigueur introduire une canule dans une artère du hile d'un gros ganglion, comme le ganglion poplité du bœuf, et pousser l'injection après avoir lié sur la canule ou les autres vaisseaux du hile (1). Mais c'est là une opération délicate et il est beaucoup plus simple de pratiquer une injection générale ou étendue chez un petit mammifère. Un cobaye, un rat, ou un lapin, est sacrifié par décapitation. On ouvre l'abdomen et après avoir préparé à l'avance une ligature sur la veine cave, on pousse dans l'aorte abdominale, vers l'extrémité caudale, une masse chaude de gélatine au bleu de Prusse. On obtiendra par cette méthode, l'injection des ganglions poplités. Chez le chien, le chat, et aussi chez le lapin, on pourra limiter l'injection à la tête de l'animal et pousser la masse dans la carotide, pour obtenir l'injection des ganglions cervicaux. Les ganglions injectés seront fixés par une solution de bichromate à 2,5 p. 100 ou une solution de formol à 10 p. 100, inclus dans la celloidine et coupés comme nous l'avons indiqué à propos de l'injection des voies lymphatiques.

On peut obtenir des doubles injections des ganglions, c'est-à-dire injecter dans le même organe, les voies sanguines et les voies lymphatiques. Mais c'est là une opération difficile, qui n'est pas indispensable pour avoir une idée exacte de la vascularisation.

Ranvier recommande d'injecter la tête d'un chien, par la carotide, avec une masse au carmin. On injecte ensuite par piqûre dans un des ganglions sous-maxillaires une masse à la gélatine au bleu de Prusse ; le bleu se répand par les afférents dans un ganglion voisin. C'est ce dernier qu'on recueille et dans lequel les voies lymphatiques, remplies par les afférents, sont dessinées en bleu, tandis que les vaisseaux sanguins sont colorés en rouge.

Si on examine au microscope des coupes bien orientées d'un ganglion dont les vaisseaux sanguins ont été injectés, on voit les artères pénétrer le tissu conjonctif du hile, se ramifier et s'enfoncer dans les travées de la substance médullaire et envoyer des branches dans les cordons jusque dans la substance corticale. Des artérioles arrivent aux follicules qu'elles embrassent parfois de leurs ramifications ; elles y pénètrent et s'y résolvent en un riche réseau capillaire. Ce réseau capillaire est repris par des veines qui suivent ensuite le même chemin que les artères. On voit souvent les capillaires du follicule s'ouvrir brusquement dans des veines d'origine en forme d'ampoules branchées comme les doigts de la main sur une veine plus importante. Ces veines embrassent les follicules et sont situées à leur surface tandis que le bouquet artériel est en général situé en plein follicule (2).

Dans la substance médullaire, les artères sont souvent entourées d'une gaine lymphoïde dont la coupe rappelle celle des gaines lymphoïdes artérielles de la rate, mais ne prend jamais un développement aussi considérable. Les artères donnent aussi aux cordons médullaires un riche réseau capillaire. Dans tout le tissu lymphoïde, aussi bien dans la substance médullaire que dans la substance corticale, les capillaires sanguins sont intimement unis à la charpente réticulée du ganglion dont les fines travées viennent s'insérer sur la paroi vasculaire, à laquelle elles constituent une sorte d'adventice.

(1) RANVIER, *Traité technique*, 2<sup>e</sup> éd., p. 528.

(2) TONKOFF, *Int. Monatschrift f. An.*, XV, 1898 ; — CALVERT, *An. Anzeiger*, XIII, 1897 ; — JOLLY, *Archives d'an. micr.*, XI, 1910.

**Nerfs.** — Les artères qui pénètrent dans le hile du ganglion sont accompagnées de fines branches nerveuses qu'on peut suivre avec la méthode de Golgi dans l'intérieur de l'organe (1). Autour des artères et des travées, les nerfs forment des plexus dont partent de fins rameaux qui s'enfoncent dans le tissu lymphoïde des cordons médullaires.

### MORPHOLOGIE COMPARÉE

**Différents types de ganglions chez les Mammifères.** — Les différences que l'on peut rencontrer entre les espèces concernent surtout l'importance plus ou moins grande des travées conjonctives. On les trouve très développées chez le bœuf et le cheval, surtout dans les ganglions périphériques (2). Chez le chien et chez l'homme, l'appareil de soutien est beaucoup moins développé ; il est encore plus pauvre chez le lapin, le cobaye et le rat. Mais ces différences, de même que celles qui concernent l'importance relative plus ou moins grande de la substance corticale et de la substance médullaire, sont tout à fait secondaires.

Chez le porc, on observe une architecture un peu particulière (3). Le hile n'existe pas ou il est mal marqué. La structure du ganglion paraît à peu près homogène ; on ne distingue pas de substance médullaire et de substance corticale ; les voies lymphatiques sont étroites, étendues à travers tout l'organe, et les follicules sont répandus sur toute la surface de la coupe. A la périphérie, le tissu lymphoïde intermédiaire aux follicules est plus pauvre en cellules et forme quelquefois des ébauches de cordons lymphoïdes. Les afférents abordent l'organe en différents points de la périphérie ; la lymphe s'écoule à travers toute la glande par des sinus étroits entre lesquels se trouve une substance lymphoïde contenant des centres germinatifs. La structure des ganglions du porc répond ainsi à la structure fondamentale des ganglions lymphatiques, un réseau lymphatique dont les mailles sont remplies par du tissu lymphoïde. On trouve chez les Oiseaux une disposition encore plus simple.

**Ganglions lymphatiques des Oiseaux.** — Les ganglions lymphatiques sont peu développés chez les Oiseaux et ils n'ont été trouvés jus-

(1) KOLLIKER-EBNER, *Handbuch* ; — RETZIUS, *Biol. Untersuchungen*, V, 1893 ; — TONKOFF, *An. Anzeiger*, XVI, 1899. — Pour les nerfs des vaisseaux lymphatiques, voir DOGIEL, *Archiv f. mikr. An.*, XLIX, 1897.

(2) RICHTER, *Archiv f. mikr. Anatomie*, LX, 1902.

(3) RANVIER, *Archives d'an. micr.*, I, 1897 ; — CHIEVITZ, *Archiv f. An.*, 1881.



qu'ici que chez un petit nombre d'espèces (1). Mais ils nous montrent des dispositions si simples, si expressives que leur étude éclaire singulièrement celle des ganglions lymphatiques en général. On les rencontre en deux régions : au niveau du confluent de la veine jugulaire (ganglions cervicaux ou cervico-thoraciques) et de chaque côté de l'aorte abdominale (ganglions lombaires ou lombo-aortiques).

Pour mettre les ganglions cervicaux en évidence, le meilleur procédé est de les injecter avec une masse colorée. Un canard ou une oie est sacrifié par section du bulbe. La région latérale du cou est mise à découvert dans toute son étendue. On cherche, de chaque côté de la trachée, les deux grosses veines jugulaires, et dans leur voisinage, suivant la même direction, on aperçoit les troncs lymphatiques cervicaux, qui se reconnaissent à leur transparence spéciale. Il en existe ordinairement deux principaux pour chaque veine, un interne et un externe. Une petite seringue étant remplie d'une solution de bleu de Prusse et armée d'une fine aiguille d'acier à biseau court, on pique l'aiguille dans le lymphatique, la pointe dirigée vers le thorax. Si l'aiguille a bien pénétré dans le lymphatique, on voit, en poussant l'injection, la masse colorée atteindre rapidement le ganglion qui apparaît vers la terminaison de la jugulaire, comme un simple renflement fusiforme du vaisseau lymphatique. Il est recueilli, fixé, inclus à la celloïdine et coupé suivant la méthode que nous avons déjà indiquée.

Lorsqu'on a reconnu le ganglion par ce procédé, on peut chez un autre canard, par la simple dissection, le retrouver sans le secours de l'injection. L'animal est sacrifié, fixé sur le dos; la région cervicale est largement mise à nu, l'abdomen incisé et le plastron sternal détaché avec précaution, en sectionnant les os coracoïdes à la pince coupante; on a bien soin de n'ouvrir aucun gros vaisseau. Il existe en général un ganglion cervical de chaque côté. Le ganglion est accolé à la face postéro-externe de la veine jugulaire, tout près de son confluent, à la hauteur de la thyroïde ou un peu plus bas. Il a la forme d'un fuseau régulier de 10 à 15 millimètres de long. Sa couleur est en général orangée. Il n'est pas rare de le trouver rouge, ce qui est dû au reflux du sang veineux par l'efférent. Celui-ci

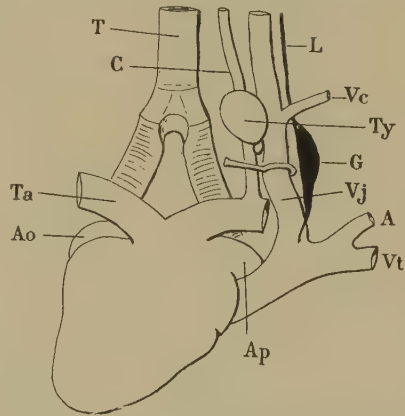


FIG. 484. — Canard. Vj, veine jugulaire gauche égrignée en dedans pour laisser voir le ganglion cervical gauche (G) qu'elle recouvrait.

L, lymphatique afférent; — Ty, thyroïde; — C, carotide; — T, trachée; — Vc, veine cervicale transverse; — A, veine axillaire; — Vt, veine thoracique; — Ap, artère pulmonaire; — Ao, crosse de l'aorte; — Ta, tronc artériel innominé droit.

(1) On ne les a encore observés que chez les Lamellirostres: canard, oie, cygne, sarcelle, etc. Voir JOLLY, *C. R. Ass. des An.* 11<sup>e</sup> réunion, Nancy, 1909, et *Archives d'anatomie micr.*, XI, 1910.

s'ouvre dans le tronc veineux correspondant exactement au-dessous de l'abouchement de la veine jugulaire, au même point que le canal thoracique du même côté qui présente ordinairement avec l'efférent des anastomoses plus ou moins compliquées.

L'efférent est très court, divisé par de nombreuses travées lymphoïdes longitu-



Fig. 485. — Canard. Ganglions cervicaux injectés avec la terminaison des deux canaux thoraciques.

Vj, veine jugulaire gauche écartée pour montrer le ganglion qu'elle recouvrait; — C, carotide; — T, thyroïde; — A, artère axillaire; — Pb, plexus brachial; — Ts, artère thoracique supérieure; — Ti, artère thoracique inférieure.

dinales. La substance lymphoïde se prolonge jusqu'au voisinage de l'ouverture dans la veine, ouverture qui est souvent munie de valvules.

Il n'existe en général qu'un ganglion de chaque côté. Chez le canard, on peut trouver parfois, de chaque côté, un second ganglion, recevant les lymphatiques qui accompagnent les vaisseaux axillaires et thoraciques et qui du reste peut être plus ou moins fusionné avec le ganglion cervical. Chez le cygne, on peut rencontrer un ganglion cervical sur chacun des deux lymphatiques jugulaires.

La découverte des ganglions lombaires est plus facile que celle des ganglions cervicaux. Ils sont situés de chaque côté de l'aorte, entre la naissance des artères fémorales et celle des ischiatiques. Au-devant de l'aorte, on trouve une lame conjonctive sur laquelle s'insère le méso qui relie l'intestin terminal à la colonne vertébrale. Ce méso, outre les vaisseaux sanguins, contient toujours quelques lymphatiques très visibles se rendant aux ganglions et par lesquels, par piqûre directe dans le vaisseau, on peut injecter ces organes. Mais il est plus facile d'injecter les ganglions en poussant le bleu dans l'épaisseur de la membrane interdigitale, chez un canard. Par cette manœuvre, on injecte dans la membrane un

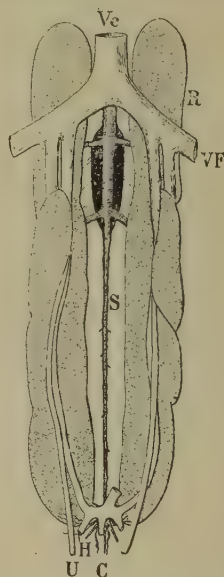


Fig. 486. — Canard. Ganglions lombaires injectés par piqûre de la membrane interdigitale. Ils sont accolés à l'aorte au niveau de l'émergence des artères fémorales et ischiatiques.

R, rein gauche; — Vc, veine cave inférieure; — VF, veine fémorale; — S, artère sacrée moyenne; — U, urètre droit; — H, vaisseaux hypogastriques; — C, vaisseaux coccygiens.

réseau d'où partent les troncs lymphatiques du membre postérieur et qui, suivant la veine crurale, atteignent les ganglions lombaires. Ceux-ci apparaissent comme deux languettes aplaties situées de chaque côté de l'aorte. Les afférents sont nombreux; à l'extrémité inférieure aboutissent les lymphatiques qui accompagnent l'artère sacrée moyenne et les ischiatiques; au bord externe arrivent ceux qui accompagnent l'artère fémorale. L'extrémité supérieure de chaque ganglion se continue avec un vaisseau efférent situé de chaque côté de l'aorte, et qui, plus haut, s'unit aux lymphatiques viscéraux pour former un plexus aortique, origine des deux canaux thoraciques.

Même sans injection, les ganglions lombaires sont faciles à reconnaître; il faut les recueillir avec l'aorte et avec les branches artérielles qu'on sectionne en dehors d'eux. Les ganglions seront fixés et traités comme il a été dit précédemment.

**Disposition tubulée des ganglions des Oiseaux. Le sinus central.** — La structure de ces ganglions montre qu'ils doivent être considérés comme résultant de la transformation lymphoïde de la paroi du tronc lymphatique sur lequel ils ont pris naissance. Souvent, cette origine est évidente. Sur les coupes longitudinales, on voit l'afférent se continuer avec un large sinus qui occupe le centre du ganglion; celui-ci a une forme tubulée. Le *sinus central* est entouré par une substance lymphoïde compacte qui contient des centres germinatifs. Plus en dehors se trouve une substance spongieuse, formée par un réseau de cordons lymphoïdes séparés par des sinus. Le *sinus central*, continuation de l'afférent, communique avec les sinus de la substance spongieuse par des sinus intermédiaires qui traversent la substance lymphoïde. Il est rare que le sinus central se continue directement avec l'efférent, disposition simple qui ne se voit guère qu'à l'état embryonnaire. En général, vers la partie inférieure du ganglion, le sinus central se divise en plusieurs sinus qui vont se jeter dans ceux de la substance spongieuse, celle-ci constituant la principale origine de l'efférent.

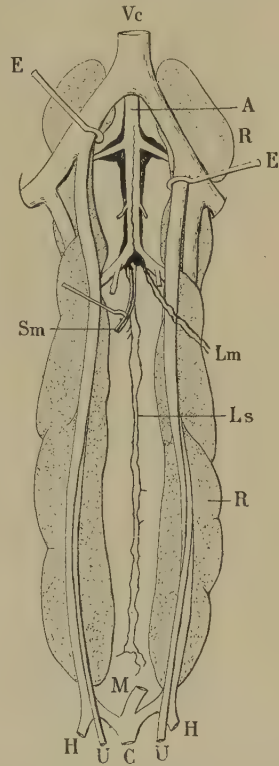


FIG. 487. — Cygne (*Cygnus olor*). Ganglions lombaires injectés par des lymphatiques mésentériques, *Lm*.

*Vc*, veine cave bifurquée en deux veines iliaques; — *E, E*, ériges écartant les bords internes des reins, les veines iliaques et hypogastriques pour montrer les ganglions lombaires, accolés à l'aorte, *A*, à la naissance des artères fémorales et ischiatiques; — *Sm*, artère sacrée moyenne; — *Ls*, lymphatiques sacrés; — *M*, veine mésentérico-coccygienne; — *H, H*, veines hypogastriques; — *C*, veine coccygienne; — *U, U*, urètres; — *R, R*, rein gauche.

Le *sinus central* correspond au *sinus marginal* des Mammifères; il est, comme lui, en rapport avec l'afférent. La substance lymphoïde

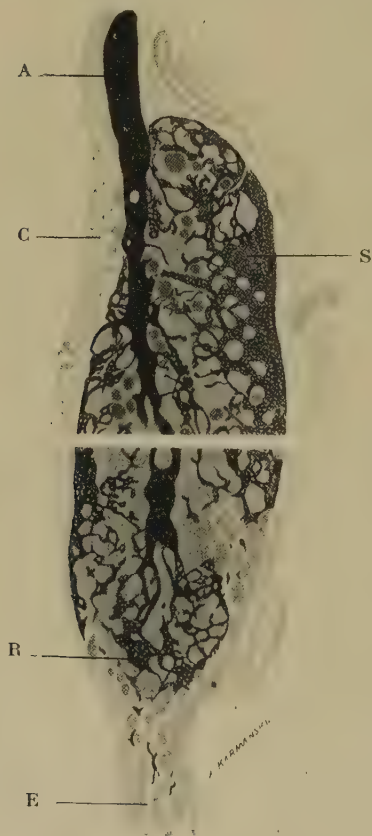


FIG. 488. — Canard. Ganglion cervical injecté par l'afférent. Coupe axiale.

A, lymphatique afférent se continuant avec le sinus central; — E, lymphatique efférent; — S, substance spongieuse; — R, réseau efférent dans lequel se termine le sinus central; C, capsule conjonctive. Le ganglion a été d'abord sectionné en deux fragments pour obtenir la coupe transversale représentée figure 489: 6 diam.

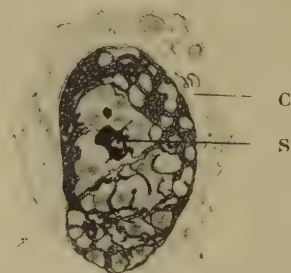


FIG. 489. — Coupe transversale passant par le milieu du ganglion représenté figure 488.

C, capsule conjonctive; — S, sinus central injecté entouré de la substance lymphoïde avec ses centres germinatifs; plus en dehors, la substance spongieuse, avec ses fines travées et ses sinus injectés. 6 diam.

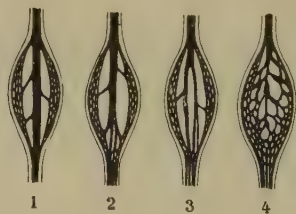


FIG. 490. — Diagrammes destinés à noter la structure d'un ganglion d'oiseau (ganglion cervical pris pour type) et à faire comprendre les modifications que peut subir la disposition fondamentale représentée en 1. Dans chaque figure, l'afférent est en haut, l'efférent en bas.

centrale correspond à la substance corticale des Mammifères. La substance spongieuse périphérique correspond à la substance médullaire des Mammifères et elle se trouve, comme elle, en rapport avec l'efférent.

La disposition tubulée, simple, des ganglions cervicaux se retrouve



dans les ganglions lombaires; mais comme ceux-ci correspondent à

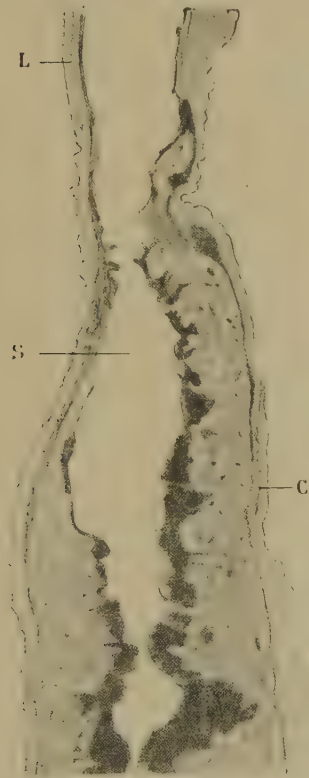


FIG. 492. — Oie. Ganglion cervical, extrémité supérieure, coupe axiale.

*L*, lymphatique afférent dont la lumière se continue avec celle du sinus central; — *C*, capsule. 20 diam

fusion de ganglions tubulés développés sur chaque afférent.

L'architecture tubulée des ganglions des Oiseaux ne se reconnaît pas toujours. On observe des variantes, qui s'éloignent plus ou moins du type fondamental. Souvent, le sinus central se divise ou bien disparaît en plusieurs points et les follicules sont distribués irrégulièrement dans la substance spongieuse; dans d'autres cas, le sinus central est petit et ne dépasse pas le calibre du lymphatique originel.

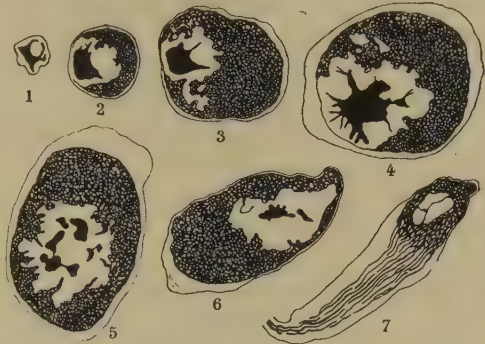


FIG. 491. — Canard. Ganglion cervical dont les voies lymphatiques ont été injectées de bleu de Prusse par l'afférent. Coupes transversales successives partant de l'afférent (1). L'architecture de ce ganglion correspond exactement au diagramme 2 de la figure 490. Par suite de l'incurvation de l'extrémité inférieure du ganglion, l'efférent se trouve coupé à peu près exactement suivant son axe.

la confluence de cinq groupes de vaisseaux lymphatiques afférents, l'organe est en apparence plus compliqué. Ces ganglions lombaires peuvent être considérés comme le résultat de la juxtaposition et de la



FIG. 493. — Canard. Lymphatique cervical juste au-dessus du ganglion. Coupe axiale. Transformation lymphoïde de la paroi du vaisseau.

*L*, lumière du lymphatique; — *C*, centre germinatif nodulaire. 20 diam.

La signification de ces ganglions, apparaissant comme une simple transformation lymphoïde de la paroi d'un vaisseau lymphatique se reconnaît bien sur les coupes d'un ganglion cervical passant par le grand axe du ganglion et par l'afférent. On voit les cellules lymphoïdes infiltrant et dissociant progressivement les tuniques du vaisseau et on peut constater la présence de follicules, dans la paroi de

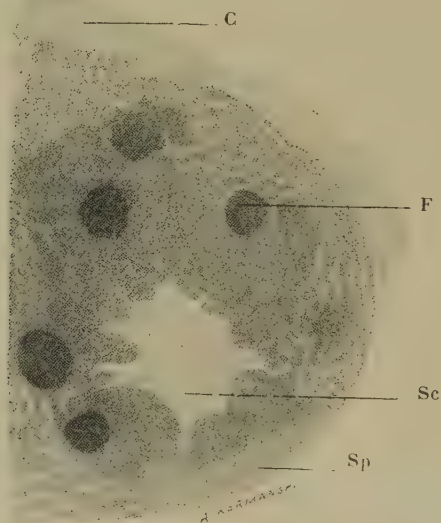


Fig. 494. — Ganglion cervical d'oie; coupe transversale.

Sc, sinus central (afférent) entouré de la substance lymphoïde compacte avec ses follicules secondaires (F) ou centres germinatifs. Il communique avec les fins sinus de la substance lymphoïde spongieuse Sp; — C, capsule. 40 diam.

l'afférent même, au-dessus du ganglion. Ainsi s'explique qu'on retrouve des faisceaux de fibres musculaires lisses jusqu'à l'intérieur de l'organe; ces fibres représentent les restes de la tunique vasculaire du vaisseau originel.

Les tissus et les cellules qui composent les ganglions des Oiseaux ne diffèrent guère de ce qu'ils sont chez les Mammifères. Cependant le tissu reticulé y est beaucoup moins développé; les sinus sont libres, non cloisonnés; le filtre lymphatique est moins compliqué (1). Les follicules, souvent confondus en une substance lymphoïde homogène, montrent des centres germinatifs qui se présentent sous forme

(1) VIALLETON et FLEURY, *C. R. Ac. des sc.*, 9 décembre 1901; — FLEURY, *Archives d'an. micr.*, V, 1902-1903.

de petits nodules bien circonscrits, très colorables, formés de lym-

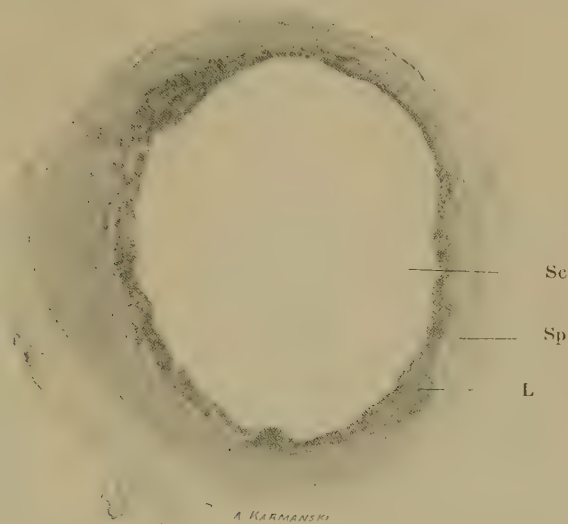


FIG. 495. — Oie. Coupe transversale d'un ganglion cervical montrant sa disposition tubulée.

Sc, sinus central, très dilaté, dont la paroi forme la substance du ganglion; — L, substance lymphoïde compacte; — Sp, substance spongieuse périphérique. 13 diam.

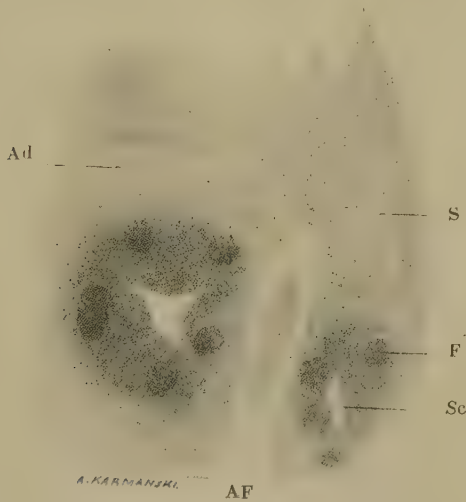


FIG. 496. — Ganglion lombaire du canard, coupé transversalement au niveau de l'artère fémorale AF, qui le divise en deux ganglions tubulés.

Sc, sinus central entouré de la substance lymphoïde compacte avec ses follicules secondaires ou centres germinatifs (F); — S, substance lymphoïde spongieuse périphérique; — Ad, tissu adipeux. 30 diam.

phocytes serrés. La cellule germinative d'où proviennent les lym-

phocytes est une cellule assez grosse, à protoplasma plus ou moins basophile, à noyau nucléolé et qui se divise par mitose. Ces centres germinatifs nodulaires contiennent fréquemment des lymphocytes dont le noyau est en pycnose. Il n'est pas rare de trouver dans ces ganglions des leucocytes polynucléaires granuleux venus du

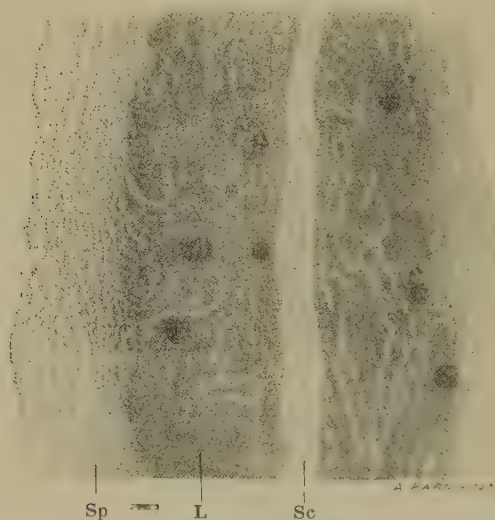


FIG. 497. — Ganglion lombaire du canard coupé suivant son axe. La coupe passe par le sinus central Sc.

L, substance lymphoïde centrale avec ses centres germinatifs et ses sinus; — Sp, substance spongieuse périphérique 28 diam.



FIG. 498. — Sarcelle. Ganglion cervical coupé entièrement suivant son axe. La coupe passe par la lumière de l'afférent, et montre en différents points des vestiges du sinus central, cavité du lymphatique qui a formé le ganglion. La substance lymphoïde se condense surtout dans l'axe de l'organe.

sang par diapédèse. Enfin, les sinus, comme ceux des Mammifères, contiennent, en plus des lymphocytes, de grosses cellules arrondies, à protoplasma colorable par les couleurs plasmatiques, à noyau ovale ou arrondi, qui sont des cellules endothéliales des sinus, gonflées et desquamées; il n'est pas très rare de les voir en mitose. Elles ont un pouvoir phagocytaire intense qui s'exerce sur les globules rouges et les corps pulvérulents.

Les ganglions lymphatiques des Oiseaux présentent, comme ceux des Mammifères, un système vasculaire sanguin bien développé qu'il est facile de mettre en évidence par une injection dans l'aorte d'une masse à la gélatine au bleu de Prusse. Les coupes des ganglions ainsi injectés montrent



l'indépendance des vaisseaux sanguins et des sinus lymphatiques. Il ne s'agit donc pas de glandes hémolymphatiques, mais de vrai ganglions. La disposition des vaisseaux sanguins est d'une manière générale, la même que chez les Mammifères; mais il n'y a pas de hile; les artères pénètrent en des points variables et multiples.

On voit, d'après cette description, que le *ganglion lymphatique tubulé* des Lamellirostres est un organe simple qui facilite l'intelligence de la structure des ganglions lymphatiques en général, puisqu'il apparaît comme une simple modification de la paroi du lymphatique sur lequel il a pris naissance.

### DÉVELOPPEMENT ET HISTOGENÈSE

Chez les Mammifères, l'apparition des ganglions est précédée par la formation d'un plexus de vaisseaux lymphatiques qui marque la place où le ganglion se développera. Du tissu lymphoïde se forme ensuite entre ces lymphatiques, les refoulant à la périphérie où ils constituent le sinus ou plexus marginal. La disposition réniforme des ganglions des Mammifères tient, d'une part, à la présence d'un plexus lymphatique enveloppant le nodule lymphoïde primitif et à la pénétration des vaisseaux sanguins en un point unique qui sera le hile (1).

Pour obtenir des résultats bien comparables, il faut suivre ce développement sur des embryons de la même espèce et sur le même ganglion. Le ganglion poplité, fixe, le plus souvent unique, est un bon objet. Il est facilement reconnaissable, dès son apparition, sur les coupes sériées de la région et même par la dissection à la loupe.

Chez des embryons de mouton de 6 à 7 centimètres, on observe, à la place où va se développer le ganglion, un groupe de vaisseaux lymphatiques rapprochés les uns des autres, à direction longitudinale. Un peu plus tard (embryons de 10 à 12 centimètres), la trame conjonctive intermédiaire à ces vaisseaux et formée de cellules étoilées anastomosées devient plus dense et commence à s'infiltrer de lymphocytes. L'accroissement de ce tissu repousse à la périphérie les vaisseaux lymphatiques qui forment ainsi, autour du nodule primitif, un *plexus marginal*, ébauche du futur sinus marginal. Le réticulum primitif est donc purement cellulaire, les fibrilles n'apparaissent que

(1) GULLAND, *J. of Pathology and Bact.*, II, 1894; — SAXER, *An. Hefte*, VI, 1896; — RANVIER, *C. R. Ac. des sc.*, 14 décembre 1896; — KLING, *Archiv f. mikr. Anatomie*, LXIII, 1904; — JOLLY et CARRAU, *S. de Biologie*, 4 décembre 1909; — SABIN, *Am. J. of Anatomy*, IV, 1905, et IX, 1909; *Ergebnisse der Anatomie*, XXI, 1913 et *Embryologie* de KEIBEL et MALL,

plus tard. Au-dessous du nodule, les vaisseaux lymphatiques constituent les afférents du ganglion embryonnaire; au-dessus ils représentent les efférents. On observe bientôt, en un point, la pénétration de vaisseaux sanguins. Les cellules lymphoïdes qui infiltrent peu à peu

la trame conjonctive, se rassemblent d'abord au pôle en contact avec les afférents. Le courant de la lymphe enveloppe d'abord complètement le nodule primitif qui n'est pénétré que secondairement par des sinus partis du plexus marginal. Chez un embryon de 20 centimètres, le ganglion poplité a pris un aspect caractéristique : sur une coupe transversale, on voit, à la périphérie, le plexus ou sinus marginal, dont les cloisons principales sont formées par l'affrontement des parois des vaisseaux lymphatiques primitifs. Les fines travées qui, à partir de ce

moment, commencent à cloisonner le sinus, semblent des formations secondaires dues à la croissance des cellules endothéliales et conjonctives. En dedans du sinus marginal, l'infiltration est déjà abondante et constitue

une couche lym-

phoïde aux dépens de laquelle se formeront la substance corticale et la substance médullaire du futur ganglion. On commence à y apercevoir des sinus qui sont une formation nouvelle, partie du sinus marginal. Ce sont les futurs sinus de la substance médullaire; le tissu lymphoïde qui les sépare est l'ébauche des futurs cordons. Cette couche lymphoïde est relativement peu épaisse; la plus grande partie de la coupe du ganglion est encore occupée par le tissu conjonctif du nodule primitif contenant peu de lymphocytes.



FIG. 499. — Embryon de mouton de 11 centimètres. Ebauche du ganglion poplité sectionné suivant son grand axe.

A, lymphatique afférent; — E, lymphatique efférent; — S, lymphatique formant le sinus marginal; — L, nodule lymphoïde. 60 diam.



FIG. 500. — Fœtus humain de 4 mois. Groupe de ganglions inguinaux.

V, veine tributaire de la veine fémorale; — L, nodule lymphoïde; — A, lymphatiques afférents, enveloppant l'ébauche ganglionnaire et formant par confluence le sinus marginal, S. 35 diam.

Cette région, peu à peu réduite par l'envahissement du tissu lymphoïde parti de la périphérie, formera seulement le hile.

Au stade de 30 centimètres, le réseau des sinus médullaires a pris une grande extension et commence à se cloisonner. A la périphérie, la substance lymphoïde forme une série de bosselures que coiffe le sinus marginal; ces bosselures représentent l'ébauche de la substance corticale et des follicules; elles s'accroissent dans les stades suivants; mais c'est seulement après la naissance qu'apparaissent les centres germinatifs.

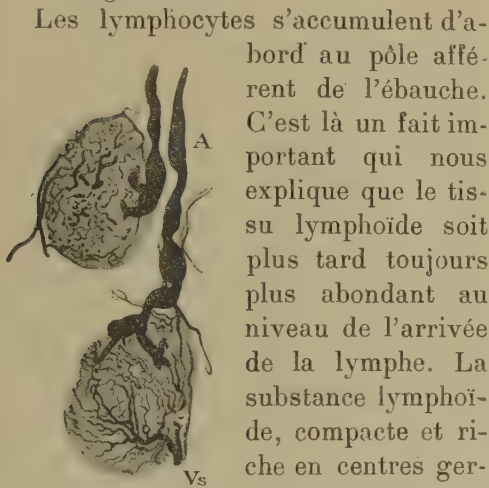


FIG. 502. — Fœtus de porc de 25 centimètres.

Ganglions poplités injectés par les lymphatiques afférents, A; — Vs, vaisseaux sanguins remplis de sang. D'après RANVIER.

Les lymphocytes s'accumulent d'abord au pôle afférent de l'ébauche. C'est là un fait important qui nous explique que le tissu lymphoïde soit plus tard toujours plus abondant au niveau de l'arrivée de la lymphe. La substance lymphoïde, compacte et riche en centres germinatifs, qui constitue la substance corticale du ganglion complètement

développé, se trouve en effet au contact du plexus marginal où arrive directement la lymphe. Ces faits pourraient paraître en faveur de l'opinion des auteurs pour qui les lymphocytes du gan-

glion lui sont apportés d'ailleurs, par les lymphatiques afférents. Mais ici, comme dans tout le tissu conjonctif embryonnaire, les lymphocytes sont formés *in situ* par transformation des cellules mésenchymateuses. Ce sont des conditions de nutrition particulière (afflux de la lymphe, terminaisons artérielles et formation de plexus capillaires sanguins) qui favorisent cette transformation, d'abord



FIG. 501. — Fœtus humain de 4 mois. Ganglion inguinal.

La, lymphatique afférent; — Le, lymphatique efférent; — S, un des lymphatiques qui par leur réunion vont former le sinus périphérique; — Vs, vaisseau sanguin dont le point de pénétration va déterminer la place du hile. 42 diam.

dans la partie du ganglion qui est au contact du plexus marginal.

Chez l'homme, l'apparition des ganglions lymphatiques est aussi précédée par la formation d'un plexus lymphatique. L'ébauche des premiers ganglions est visible dès la fin du 3<sup>e</sup> mois de la vie intra-utérine. Sur des coupes passant par les régions axillaires, inguinales, poplitées, sous-maxillaires, de fœtus de 3 et 4 mois, on aperçoit les ébauches des groupes ganglionnaires formées par des plexus lymphatiques très abondants. Entre les mailles du plexus se trouve un tissu mésenchymateux plus serré et déjà riche en vaisseaux sanguins. Dans ce tissu conjonctif, des lymphocytes apparaissent et le nodule ainsi formé repousse à la périphérie les lymphatiques qui formeront le plexus marginal. Plusieurs ganglions se forment ainsi, à côté les uns des autres, dans le même plexus originel, et s'isolent secondairement. Le nodule lymphoïde est pénétré ensuite par des sinus partis du plexus marginal. La pénétration des artères détermine la place du hile et la forme du ganglion définitif.

Tandis que les ébauches poursuivent ainsi leur développement, il apparaît en différents points du corps de nouvelles ébauches, de sorte que pendant toute la vie fœtale on peut trouver, à côté de ganglions complètement formés, de tout petits ganglions embryonnaires représentés simplement par un nodule lymphoïde entouré d'un plexus marginal. Ces phénomènes semblent aussi se poursuivre jusqu'à l'état adulte.

La différenciation des cordons médullaires et des sinus de la substance médullaire est secondaire, et les jeunes ganglions ont en général une structure plus compacte, plus massive que les ganglions complètement développés.

Les centres germinatifs n'apparaissent que tardivement, et seulement après la naissance, chez l'homme et la plupart des Mammifères (1). Chez le chien, le veau, le porc, etc., on ne commence à les observer que dans le cours du premier mois de la vie. Chez l'homme, leur apparition est plus tardive encore : on ne commence à les voir que vers l'âge de 2 ou 3 mois et souvent même à la fin de la première année.

Chez les Oiseaux, le développement des ganglions lymphatiques présente quelques particularités (2). Il se fait surtout par le cloisonnement d'un lymphatique préexistant. Chez un embryon de canard du 12<sup>e</sup> jour de l'incubation, le point où se formera le ganglion cervical

(1) BAUM et HILLE, *An. Anzeiger*, XXXII, 1908.

(2) JOLLY, *Archives d'An. micr.*, 1910.



est déjà reconnaissable par une dilatation du lymphatique cervical. Du 14<sup>e</sup> au 18<sup>e</sup> jour, on voit le mésenchyme voisin refouler en différents points la paroi du lymphatique et pousser dans sa lumière des bourgeons qui la cloisonnent progressivement. A partir du 22<sup>e</sup> jour, le ganglion a pris l'aspect d'une petite masse spongieuse placée sur le trajet du lymphatique. Dans la plupart des cas, le cloisonnement ménage, au centre de la masse spongieuse, une cavité tubulée qui représente la lumière du vaisseau originel. La portion du vaisseau qui se trouve au-dessus du ganglion devient l'afférent, la portion située au-dessous devient l'efférent, la portion située dans le ganglion sera le sinus central; ces sinus sont souvent remplis de sang, ce qui s'explique par la proximité de la veine. Les cellules lymphoïdes, formées surtout sur place aux dépens des cellules mésenchymateuses, s'accumulent d'abord au voisinage du sinus central. Au moment de l'éclosion, et dans les semaines qui la suivent, le tissu lymphoïde est encore peu développé; vers l'âge de six semaines, les multiplications cellulaires se cantonnent en des points déterminés qui deviennent les follicules et les centres germinatifs. Ils augmentent de nombre avec l'âge, comme chez les Mammifères, et l'évolution de l'organe est en général terminée vers l'âge de 3 ou 4 mois.

Le développement des ganglions lombaires est analogue à celui des ganglions cervicaux. Chez un embryon de canard du 12<sup>e</sup> jour de l'incubation, on trouve de chaque côté de l'aorte lombaire, une large cavité lymphatique tubulée qui, du côté caudal, reçoit les lymphatiques du bassin et qui se prolonge vers la tête par les canaux thoraciques. Chacune de ces cavités est, à partir du 18<sup>e</sup> jour, progressivement cloisonnée par des bourgeons mésenchymateux qui refoulent sa paroi endothéliale. Les follicules n'apparaissent qu'après l'éclosion; vers l'âge de 2 mois, on observe des centres germinatifs et le ganglion ne tarde pas à prendre son aspect définitif.

Le développement des ganglions des Oiseaux se fait donc surtout



FIG. 503. — Embryon de canard du 22<sup>e</sup> jour. Coupe longitudinale du ganglion cervical.

A, lymphatique afférent; — Sc, sinus central entouré par le tissu lymphoïde; — O, ouverture de l'efférent dans la veine jugulaire. 45 diam.

par le cloisonnement secondaire d'une cavité lymphatique préexistante, tandis que chez les Mammifères le tissu lymphoïde apparaît dans l'intervalle des lymphatiques d'un plexus. Mais il n'y a pas entre ces deux modes de différence essentielle. Le ganglion, dans les deux cas, résulte toujours de la transformation lymphoïde du tissu conjonctif embryonnaire qui sépare des cavités lymphatiques. Seulement, chez les Mammifères, le système lymphatique est beaucoup plus

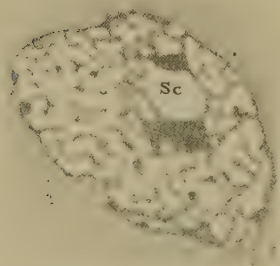


FIG. 504. — Embryon de canard du 26<sup>e</sup> jour. Coupe transversale du ganglion cervical.

Sc, sinus central. 60 diam

riche, plus compliqué, bourgeonne davantage. Il existe du reste, des passages entre ces différents modes. Dans les ganglions cervicaux des Oiseaux, on voit de petits vaisseaux lymphatiques secondaires s'entourer de cellules lymphoïdes et rejoindre le sinus de la substance spongieuse qu'ils contribuent à former. Chez le porc et chez l'homme, on peut voir le plexus lymphatique primitif qui donnera naissance au groupe ganglionnaire, se former par cloisonnement d'une cavité lymphatique, phénomène qui ressemble en somme à celui que l'on voit chez les Oiseaux (1).

D'après les recherches de *Ranvier* (2), de *Renaut* (3), de *Sabin* (4), les lymphatiques de l'embryon des Mammifères se développent par un bourgeonnement centrifuge parti des veines. Ce bourgeonnement apparaît, d'après *Sabin*, au niveau du confluent jugulaire et le bourgeon primitif, borgne, a la forme d'une ampoule, ouverte dans le système veineux et envoyant elle-même des bourgeons lymphatiques secondaires dans la direction du cou et de l'épaule. Les ganglions primordiaux des Mammifères se développent au niveau de ce *sac jugulaire* qui se cloisonne et subit ensuite une transformation lymphoïde. Il est intéressant de remarquer que le ganglion cervical des Anatides a exactement la même situation que le ganglion primordial des Mammifères (5).

(1) SABIN, *Am. Journal of Anatomy*, IV, 1905 et IX, 1909.

(2) RANVIER, *Archives d'an. micr.*, I, 1897.

(3) RENAUT, *Traité d'histologie pratique*, I, 1893.

(4) SABIN, *Am. J. of Anatomy*, I, 1901-1902 et III, 1904; — *Id.*, *Ergebnisse der Anatomie* de MERKEL et BONNET, XXI, 1913. Voir aussi JOLLY, *Archives d'an. micr.*, XI, 1910, et *Presse médicale*, 15 juin 1910.

(5) D'après les recherches de SABIN, les bourgeons veineux qui, chez les embryons de mammifères, forment par croissance centrifuge le système lymphatique, sont multiples : il y a deux bourgeons antérieurs naissant à l'angle de réunion de chaque veine cardinale antérieure avec la veine sous-clavière correspondante et deux bourgeons postérieurs nés des veines cardinales postérieures. A ces quatre bourgeons s'ajoute un bourgeon impair,

La trame du ganglion embryonnaire, chez les Oiseaux comme chez les Mammifères, est formée par un réseau purement protoplasmique de cellules mésenchymateuses anastomosées; les fibrilles ne se développent que plus tard. Comme chez les Mammifères, les cellules lymphoïdes, chez les Oiseaux, apparaissent d'abord dans le voisinage des voies afférentes, représentées par le sinus central, là où se formera plus tard la substance lymphoïde compacte, au niveau des extrémités des branches artérielles qui ont pénétré le ganglion. Les cellules lymphoïdes se forment sur place, aux dépens des cellules mésenchymateuses, au contact des extrémités vasculaires en voie de croissance. L'apport du sang paraît donc favoriser cette transformation et ces multiplications. C'est l'épanouissement des rameaux artériels et leur mode de distribution qui détermine surtout la répartition des follicules lymphoïdes et des centres germinatifs.

La substance lymphoïde du ganglion, à certains stades du développement embryonnaire, contient, chez les Mammifères, des mégacaryocytes et des cellules éosinophiles à gros noyau ovalaire, semblables aux myélocytes; mais ces éléments sont toujours peu nombreux et ne se voient que pendant une période limitée du développement. Il en est de même pour les globules rouges nucléés, dont la présence, dans les ganglions embryonnaires, comme chez l'adulte, est absolument exceptionnelle. On ne saurait donc attribuer à ces organes le rôle de formateurs de globules rouges. Il n'en est plus de même dans certains cas pathologiques et expérimentaux. Comme l'a montré *Dominici* (1), dans la leucémie, et à la suite des hémorragies répétées, des foyers de globules rouges nucléés peuvent exceptionnellement apparaître dans les ganglions.

**Involution physiologique.** — Les ganglions continuent à subir une évolution pendant la vie. Les centres germinatifs n'apparaissent, comme nous l'avons vu, que tardivement, dans les mois qui suivent la naissance. Leur augmentation de volume et de nombre se poursuit pendant un an, deux ans et plus et chez l'homme jusqu'à un âge qui n'est pas exactement déterminé (2). Chez les jeunes sujets,

parti des veines rénales qui explique les communications persistantes que peut présenter en ce point le système lymphatique avec le système veineux chez certains animaux. (SILVESTER, *Verh. d. An. Gesellschaft*, Bruxelles, 1910.) Il est fort possible que comme l'ont admis différents auteurs, à ce bourgeonnement veineux centrifuge, s'ajoutent, dans la formation du système lymphatique, des germes mésenchymateux périphériques indépendants, comme on le voit pour le développement des vaisseaux sanguins dans l'aire vasculaire.

(1) DOMINICI, *Archives d'an. micr.*, 1921.

(2) BAUM et HILLE, *An. Anzeiger*, XXXII, 1908.

le tissu lymphoïde compact est en général plus développé que les cordons médullaires. En dehors des centres, le tissu lymphoïde contient encore de nombreuses mitoses de lymphocytes ; ces multiplications finissent par se cantonner surtout dans les centres germinatifs.

Chez les animaux âgés, le ganglion subit des phénomènes régressifs : diminution de nombre et de volume des centres germinatifs et atrophie du tissu lymphoïde qui est remplacé par du tissu adipeux.

Cette involution adipeuse du ganglion a été bien étudiée chez l'homme (1). Elle commence au hile et s'étend graduellement vers la capsule. Le ganglion ne diminue pas de volume ; le tissu adipeux se substitue progressivement au tissu lymphoïde. La substance corticale est elle-même entamée et réduite à une mince couche lymphoïde irrégulière dans laquelle follicules et centres disparaissent. Finalement, le ganglion est transformé en un petit lobule adipeux qui a exactement la même forme que lui et à la surface duquel on trouve seulement de place en place un peu de tissu lymphoïde, seul vestige de l'organe.



FIG. 505. — Ganglion lymphatique. Involution adipeuse.

C, capsule ; — F, substance corticale avec follicules dont quelques-uns montrent des centres clairs ; — A, tissu adipeux ; — H, hile. 7 diam. D'après FAGE.

La régression adipeuse du ganglion est une véritable involution fonctionnelle physiologique. Elle n'est pas particulière aux vieillards et se voit chez des individus d'âge moyen. On l'a comparée avec raison à la transformation de la moelle rouge en moelle adipeuse. Comme la moelle jaune, le ganglion ainsi involué peut de nouveau se transformer en ganglion lymphoïde ; c'est de la mince couche corticale qui a subsisté que part cette régénération. Nous retrouverons dans le thymus une involution adipeuse analogue.

Cette transformation adipeuse semble être la véritable forme d'involution normale. Chez les vieillards, on rencontre aussi des ganglions

(1) RUBENS-DUVAL et FAGE, *S. de Biologie*, 11 décembre 1909.



durs et scléreux, à capsule épaissie. Certains de ces ganglions sont petits, durs et atrophiques; ils représentent le terme ultime d'une involution due à l'âge et à l'amaigrissement. D'autres ont conservé à peu près leur volume, et le tissu conjonctif est véritablement augmenté en eux; il s'agit là d'une véritable sclérose, qui, le plus souvent n'est pas le résultat d'une simple involution; elle représente aussi le reliquat d'une inflammation chronique sous l'influence de causes pathologiques.

Parmi les lymphangiomes observés chez l'homme, il en est quelquefois dont le tissu conjonctif séparant les cavités vasculaires contient des foyers de tissu lymphoïde. Ce sont ceux auxquels on a parfois donné le nom d'adéno-lymphangiomes. Ils offrent une sorte d'image schématique de la structure d'un ganglion. Dans des cas exceptionnels, le tissu lymphoïde qu'ils contiennent peut montrer des centres germinatifs. Comme ils siègent surtout en des régions qui sont le siège normal de groupes ganglionnaires (cou, racine des membres), il est possible que certains d'entre eux représentent un mode pathologique, aberrant d'involution de ganglions, involution qui se serait faite à la fin de la période fœtale ou pendant la première enfance (1).

**Involution expérimentale.** — Les ganglions lymphatiques sont atteints par l'inanition, comme les autres organes lymphoïdes, moins cependant que la rate, et beaucoup moins que le thymus (2). Les ganglions mésentériques semblent plus touchés que les ganglions périphériques. Pour apprécier ces modifications, il faut comparer, chez des témoins du même âge, les ganglions de la même région. Les modifications histologiques observées à la suite d'un jeûne rigoureux, apparaissent très nettement dans ces conditions. Elles consistent essentiellement dans une raréfaction des lymphocytes qu'on observe dans la substance médullaire et dans la substance corticale. Ces cellules présentent de nombreuses figures de pycnose nucléaire.

Les follicules subsistent longtemps, avec leurs centres germinatifs simplement diminués de volume. Il faut des jeûnes très rigoureux pour les faire disparaître; même dans ce cas, les mitoses, bien que diminuées de nombre, persistent encore. Dans le ganglion atrophié, le tissu conjonctif paraît relativement plus abondant.

Les rayons X et les rayons  $\gamma$  du radium produisent aussi sur les ganglions une involution du même genre qui consiste dans une raré-

(1) Voir JAKSCH, *Zeitschrift f. Heilkunde*, VI, 1885.

(2) JOLLY, *S. de Biologie*, 31 janvier 1914.

faction des lymphocytes. Une partie de ceux-ci sont détruits, montrent des figures de nécrose nucléaire et disparaissent. Ces phénomènes se produisent plus vite que par l'inanition ; ils ne s'accompagnent pas, comme à la suite du jeûne, d'une disparition des cellules adipeuses. Les ganglions paraissent beaucoup moins sensibles aux rayons que le thymus et que les autres organes lympho-épithéliaux.

**Régénération des ganglions lymphatiques.** — La formation de nombreux ganglions se poursuit longtemps pendant la vie fœtale et même chez le jeune animal, par conséquent, bien après que les premiers ganglions sont apparus. Cette néoformation se continue-t-elle pendant le reste de la vie ? C'est ce qu'on ne sait pas encore. Les petits foyers de tissu lymphoïde qu'on rencontre dans la graisse des plis articulaires ont été considérés comme pouvant être le point de départ de nouveaux ganglions. Certains faits cliniques et expérimentaux permettent de supposer que les ganglions lymphatiques sont capables de se régénérer. A la suite de l'extirpation complète des ganglions axillaires, pour une tumeur maligne du sein, par exemple, il n'est pas rare de voir réapparaître, au bout d'un certain temps, des ganglions dans l'aisselle opérée ; et ces ganglions sont parfois plus nombreux qu'ils ne l'étaient auparavant. Ces faits ont été interprétés par certains auteurs comme une véritable régénération (1), par d'autres comme le résultat d'une hypertrophie de ganglions préexistants (2). On a cherché à résoudre la question par la voie expérimentale en extirpant, chez le chien, les ganglions axillaires ; mais les résultats publiés ne sont pas à l'abri de toute critique. La néoformation de ganglions sous l'influence de causes irritatives reste vraisemblable, sinon démontrée.

Au voisinage des ganglions en état d'irritation légère, chez l'homme adulte, on rencontre parfois, en dehors de la capsule, non seulement des amas lymphoïdes diffus (voir plus loin), mais de petits nodules lymphoïdes circonscrits, recevant un rameau artériel particulier et paraissant, à la périphérie, en rapport avec des vaisseaux lymphatiques. Ces petits nodules ont ainsi tout l'aspect d'ébauches ganglionnaires et sont probablement susceptibles d'un développement ultérieur.

Au cours des inflammations chroniques de longue durée déterminées par la tuberculose, les suppurations prolongées, etc., *Dominici*

(1) BAYER, *Zeitschrift f. Heilkunde*, VI, 1885 ; VII, 1886, et XI, 1890 ; — RITTER, *Deutsche Zeitschrift f. Chirurgie*, 1905 et 1907, et *Archiv f. Anatomie*, 1909.

(2) BARTELS in BARDELEBEN, *Anatomie*.

et *Rubens-Duval* (1) ont observé, dans le tissu conjonctif infiltré de cellules lymphoïdes, l'apparition de centres germinatifs.

Les fragments de ganglions greffés dans le tissu conjonctif ne sont pas le point de départ de la formation de nouveaux ganglions. Ces greffes ne se développent pas et sont en général assez rapidement résorbées (2).

**Ganglions hémolymphatiques.** — On peut trouver, à l'état normal, chez les Mammifères, des ganglions de couleur rouge vif. Ces ganglions rouges sont distincts de ceux dont la teinte, plus foncée et différente, est due, soit à la congestion des vaisseaux sanguins dans l'inflammation aiguë du ganglion, soit à la résorption du pigment sanguin à la suite d'une hémorragie voisine.

Ces ganglions rouges sont très communs chez les Ruminants, où on les a surtout étudiés. On les trouve facilement, par exemple, dans le tissu adipeux qui entoure le rein et l'aorte abdominale chez la chèvre, le mouton, etc., où ils apparaissent comme de petits grains rouges, rouge vif ou rouge sombre; on les voit aussi chez le bœuf, le cheval, le porc, le rat, etc. Ils sont beaucoup plus rares chez l'homme. Ces ganglions rouges ont été décrits comme des organes spéciaux sous le nom de *glandes hémolymphatiques* (3). Ils différencieraient des ganglions lymphatiques par l'absence de vaisseaux lymphatiques afférents et efférents et par la communication directe du système vasculaire sanguin avec les sinus, qui seraient des sinus sanguins et non des sinus lymphatiques. Leur structure les rapprocherait ainsi de la rate (4).

Les faits sur lesquels s'appuie cette manière de voir sont en partie exacts; mais ils sont susceptibles d'une autre interprétation. L'examen histologique montre que la couleur rouge de ces ganglions spéciaux est bien due à la réplétion des sinus par du sang. Mais l'architecture générale du ganglion est parfaitement conservée. L'absence des vaisseaux lymphatiques afférents et efférents est souvent reconnaissable; mais ce n'est pas là un fait général et constant. Dans certains cas, la glande possède des afférents et des efférents; mais ils sont clos, ils ne sont pas en relation avec les voies lymphatiques.

(1) DOMINICI et RUBENS-DUVAL, *S. de Biologie*, 18 décembre 1909; — RIBBERT, *Zieglers' Beiträge*, VI, 1889.

(2) SOPER, *Zeitschrift f. exp. Path. u. Th.*, XVI, 1914.

(3) WARTHIN, *Am. J. of Anatomy*, I, 1901-1902; — WEIDENREICH, *Archiv f. mikr. Anatomie*, LXV, 1904.

(4) Ils ont été parfois confondus avec des rates accessoires.

tiques (1). On peut regarder ces dispositions comme des phénomènes involutifs, atrophiques, survenus secondairement dans des ganglions lymphatiques ordinaires. Il est donc probable que les glandes hémolymphatiques ne sont pas des organes spéciaux, mais simplement des ébauches ganglionnaires qui, dans le cours du développement, se sont trouvées séparées de la circulation lymphatique générale par des phénomènes secondaires d'atrophie.

Au cours du développement des vaisseaux lymphatiques, ces phé-

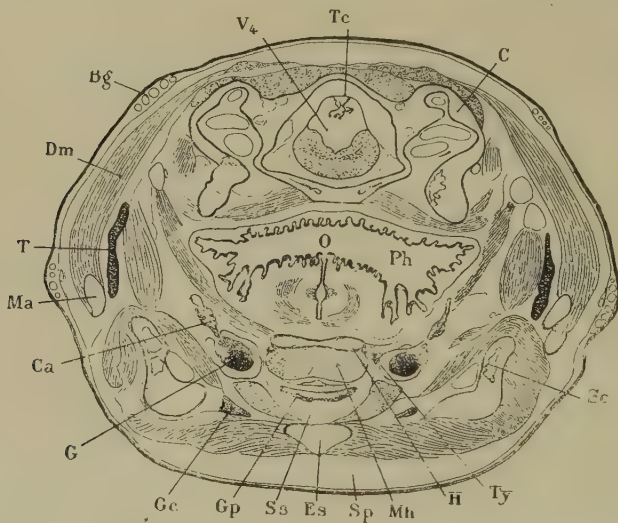


Fig. 506. — *Rana temporaria* (Individu jeune, de 40 mm. de long). Coupe transversale de la tête passant par l'orifice glottique (O), pour montrer la situation des organes lymphoïdes de la région cervicale.

T, thymus (partie postérieure); — Dm, muscle déprimeur du mandibule; — Ma, mandibule; — Ph, pharynx; — O, orifice glottique; — Ca, glande carotidienne; — G, ganglion de Maurer, plongeant dans un sac lymphatique qui est une dépendance du sac sternal (Ss); — Gc, organe lymphoïde coracoïdien; — Gp, organe lymphoïde péricardique; — Es, épisternum; — Ss, sac sternal; — Mh, muscles hyoïdiens; — Sp, sac pectoral; — H, os hyoïde; — Ty, thyroïde; — Sc, scapulum; — C, capsule crânienne; — Tc, toile choroidienne; — V<sub>4</sub>, 4<sup>e</sup> ventricule; — Bg, bourrelet glandulaire cutané. 6 diam.

nomènes atrophiques sont fréquents. Ils ont été bien mis en évidence par Ranaïer (2). Les remaniements incessants du réseau isolent des segments de vaisseaux. Des phénomènes régressifs de ce genre existent aussi pour les vaisseaux sanguins. Il est probable que la réplétion des sinus par le sang est en partie due à ces phénomènes ré-

(1) FORGEOT, C. R. Ass. des anatomistes, 11<sup>e</sup> réunion, Nancy, 1909; — JOLLY, *Archives d'an. micr.*, 1910; — SCHUMACHER, *Archiv f. mikr. An.*, LXXXI, 1912; — Voir aussi HELLY, *Ergebnisse der Anatomie*, XII, 1902; — MEYER, J. of exp. Zoology, XVI, 1914; — BEYLOT, Ass. des anatomistes, Paris, 1921; — KELLER, Réunion danoise de Biologie, 10 janvier 1922.

(2) RANVIER, C. R. de l'Ac. des sc., 9 mars 1896, et *Archives d'an. micr.*, I, 1897.



gressifs et à l'oblitération des lymphatiques. La ligature des vaisseaux efférents du hile produit facilement sur les ganglions ordinaires, le stase et l'apparition du sang dans les sinus (1). Le phénomène peut se voir dans tous les cas où les veines du ganglion sont congestionnées.

**Organes lymphoïdes des Vertébrés inférieurs comparables à des ganglions.** — Les ganglions véritables sont, comme nous l'avons vu, caractérisés par les relations directes du tissu lymphoïde avec les vaisseaux lymphatiques ; ce sont des organes lymphoïdes placés sur le cours de la lymphe, qu'ils interrompent plus ou moins. Malgré la présence fréquente de larges sinus lymphatiques à leur base, les follicules de l'intestin et de l'appendice ne peuvent être considérés comme des ganglions et ce sont leurs relations avec l'épithélium de revêtement qui déterminent la complication progressive de leur structure, comme le montre l'étude des organes lympho-épithéliaux (voir ch. xv).

La présence de sinus nombreux, de nature vraisemblablement lymphatique dans l'organe lymphoïde du cœur de l'esturgeon (voir ch. xi) a permis quelquefois de comparer cet organe à un ganglion ; mais les relations de ces sinus avec la circulation lymphatique n'ont pas encore été assez étudiés pour qu'on puisse faire à ce sujet des comparaisons précises.

Chez les Oiseaux, comme nous l'avons vu, on peut trouver des follicules au contact des lymphatiques afférents à des ganglions. Des coupes transversales passant à ce niveau montrent le follicule avec son centre germinatif faisant saillie dans la lumière du vaisseau lymphatique. Cette disposition donne l'image la plus simple d'un ganglion : celle d'un bourgeon lymphoïde au contact d'un tronc lymphatique dont il refoule la paroi. Il est probable qu'une disposition semblable existe chez les Reptiles ; mais elle n'a pas encore été observée. Chez les Batraciens, dont le système lymphatique, bien développé, est remarquable par sa transformation partielle en larges cavités ou sacs lymphatiques, il existe des formations lymphoïdes de ce genre. On trouve ces organes chez la grenouille, dans la région hyoïdienne. Ils sont formés par un tissu lymphoïde compact, possédant un riche réseau vasculaire sanguin ; on n'y trouve pas de centres germinatifs. Ils se développent dans la paroi d'un sac lymphatique et font saillie dans son intérieur. On trouve une paire de ces organes situés chacun dans la portion la plus

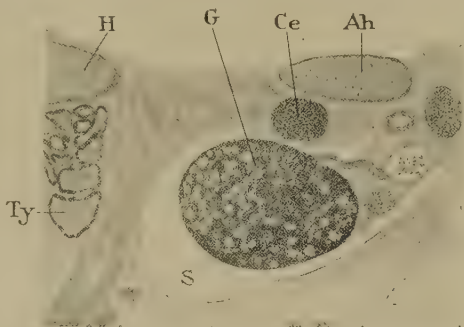


FIG. 507. — Grenouille rousse. Coupe de la tête passant par l'orifice glottique. Détail de la figure précédente.

G, ganglion cervical (organe de Maurer) ; — S, sac lymphatique dépendant du sac sternal ; — Ty, thyroïde ; — Ce, corpuscule épithélial ; — H, os hyoïde ; — Ah, apophyse postéro-latérale de l'os hyoïde. 35 diam.

(1) RETTERER, C. R. Ass. des an., Lyon, 1901.

externe du sac lymphatique rétro-sternal dans lequel ils procèdent largement. Chacun d'eux est situé à la face ventrale de l'apophyse caudale de l'os hyoïde, en dehors de la thyroïde et en dedans du renflement caverneux de la carotide (1). Ces ganglions cervicaux ou hyoïdiens sont accompagnés d'une deuxième paire située plus postérieurement et située aussi dans un sac lymphatique.

Si l'on considère avec *Ranvier* les sacs lymphatiques des Anoures comme de larges vaisseaux lymphatiques sous-cutanés, on voit que ces organes lymphoïdes peuvent être considérés comme représentant le ganglion le plus simple qu'on puisse imaginer : un nodule lymphoïde irrigué par un réseau sanguin propre et situé contre la paroi d'un vaisseau lymphatique dans lequel il procède. Ces organes sont bien développés surtout chez les jeunes individus. Avec l'âge, ils subissent une involution adipeuse.

### HISTO-PHYSIOLOGIE

**Circulation de la lymphe. Relations des ganglions avec le système lymphatique et avec le système veineux.** — La lymphe arrive au ganglion par les afférents, elle en sort par des efférents ; les sinus du ganglion représentent un réseau intermédiaire entre les mailles duquel se trouve du tissu lymphoïde. Cette disposition ralentit le cours de la lymphe dans le ganglion et favorise les échanges possibles entre le tissu lymphoïde et la lymphe. Le ganglion joue le rôle d'un filtre et d'un modificateur de la lymphe en même temps que celui d'un centre formateur de leucocytes.



FIG. 508. — Villosité intestinale du rat, dont les lymphatiques ont été injectés au bleu de Prusse. D'après *RANVIER*.

La lymphe qui arrive au ganglion peut venir d'un ganglion voisin : dans ce cas l'afférent du ganglion représente l'efférent d'un autre ganglion. Plus souvent, l'afférent a pris naissance dans les capillaires lymphatiques qui se trouvent répandus dans tout le tissu conjonctif et qui forment un riche réseau non muni de valvules. Ces origines lymphatiques sont bien connues aujourd'hui (2). Les anciens auteurs les plaçaient dans les interstices du tissu conjonctif, dans lesquels les plus petits vaisseaux lymphatiques s'ouvraient à plein canal. Nous savons aujourd'hui que les vaisseaux lymphatiques prennent leur origine dans des réseaux fermés, munis de

(1) *JOLLY, S. de Biologie*, 1<sup>er</sup> mars 1919. Ces petits organes, distingués pour la première fois de la thyroïde par *TOLDT* (*Sitz K. Akad. Wien*, LVIII, 1868), ont été bien décrits par *MAURER* (*Morph. Jahrbuch*, XIII, 1888) sous le nom de reste branchial ventral. *MAURER* les a considérés comme des dérivés branchiaux. Voir aussi *ECKER-GAUPP, Anatomie des Frosches*, III.

(2) Voir *JOLLY, Presse médicale*, 15 juin 1910, et *Archives d'an. microsc.*, XI, 1910.

bourgeons en forme de culs-de-sac, dont le type est représenté par les lymphatiques de la villosité intestinale (1). Ces extrémités closes, en doigt de gant, sont ainsi plongées dans les espaces du tissu conjonctif, à la façon de dialyseurs. L'étude du développement vient confirmer cette manière de voir, car elle montre que les réseaux lymphatiques s'accroissent en poussant des bourgeons borgnes, d'abord pleins, puis creux. On peut donc considérer avec *Ranvier* le système lymphatique comme une immense glande vasculaire ayant son origine dans le système veineux et déversant dans les veines son produit de sécrétion qui est la lymphe. D'après cette manière de voir, le système lymphatique tout entier serait dû à un bourgeonnement du système veineux et les recherches modernes (2) sont en faveur de cette hypothèse. Chez les Mammifères, et chez les autres Vertébrés, on voit, en différents points du système veineux, se former des bourgeons vasculaires particuliers qui se transforment en vaisseaux lymphatiques. Il n'est pas certain que le système lymphatique soit dû tout entier à ce bourgeonnement centrifuge. Des ébauches indépen-

dantes, formées directement par les cellules conjonctives, prennent probablement naissance isolément, bientôt rejointes par les bourgeons centrifuges partis du système veineux. C'est là un point qui n'est pas encore bien éclairci (3). Quant aux communications directes des

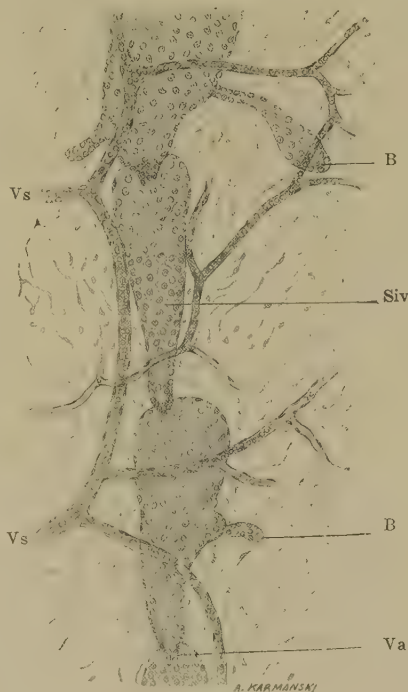


FIG. 509. — Vaisseau lymphatique du mésentère d'un embryon de porc de 18 cm. Siv, segment intervalvulaire; — Va, valvule-embryonnaire; — B, B. Bourgeons de croissance destinés à former de nouveaux segments; — Vs, vaisseaux sanguins. D'après RANVIER.

(1) RANVIER, C. R. *Ac. des sc.*, 9 et 30 décembre 1895, 9 mars, 30 novembre, 7 et 14 décembre 1896, et *Archives d'an. micr.*, 1897; — RENAUT, *Traité d'histologie*, 1893, I, p. 918.

(2) Voyez surtout SABIN, *Ergebnisse der Anatomie und Entwicklungsgeschichte* de MERKEL et BONNET, XXI, 1913, et *Handbuch der Entwicklungsgeschichte des Menschen* de KEIBEL et MALL.

(3) Le système vasculaire sanguin extra-embryonnaire est, comme nous l'avons vu, dû à des ébauches indépendantes et non à des pointes d'accroissement parties de l'embryon.

lymphatiques avec les cavités séreuses, elles sont moins fréquentes et moins importantes qu'on ne l'avait cru autrefois; elles sont secondaires; les cavités séreuses ne représentent nullement les origines des lymphatiques (1).

Comme l'a montré *Ranvier*, les réseaux lymphatiques en voie de développement sont soumis à des remaniements capables d'en isoler certaines portions. Des faits de même ordre se voient au cours du développement des vaisseaux sanguins.



FIG. 510. — Fœtus de porc de 18 centimètres. Lymphatique du mésentère.

Si, segment intervalvulaire; — Va, valvule; — Vc, bourgeon lymphatique de croissance; il est en train de subir une régression et de se transformer en une vésicule libre; — Cs, capillaire sanguin. D'après RANVIER.

On comprend l'importance physiologique de ces notions. On voyait autrefois le système lymphatique ouvert à plein canal dans le tissu conjonctif et absorbant le plasma intercellulaire directement. Nous savons aujourd'hui qu'une paroi de cellules endothéliales forme une barrière continue entre la lymphe et le plasma des tissus. Ce dernier, pour passer dans la lymphe, est donc soumis à l'action modificatrice d'un protoplasma cellulaire.

La lymphe qui est contenue dans les réseaux capillaires lymphatiques ne renferme presque pas de cellules (2), sauf dans les cas où un fonctionnement physiologique intense, une cause d'irritation quelconque, la présence de corps étrangers, etc., a fait affluer des leucocytes voisins, situés dans le tissu conjonctif. La lymphe des troncs lymphatiques contient davantage de cellules; mais si l'affé-

(1) Voir ch. VII. Chez les Mammifères, les communications directes du système lymphatique avec le système veineux ne sont représentées que par l'abouchement du canal thoracique dans la veine sous-clavière. Chez les Oiseaux, elles sont représentées par l'abouchement des deux canaux thoraciques et des cœurs lymphatiques, persistants chez les Lamellirostres. Chez les Batraciens, le système lymphatique s'ouvre largement dans le système veineux au niveau des cœurs lymphatiques antérieurs et postérieurs; ces cœurs lymphatiques sont plus nombreux chez les Urodèles. Dans l'intérieur du ganglion, il n'y a pas de communication entre les veines et les voies lymphatiques. Ces communications sont artificielles, traumatiques ou secondaires. Chez les Oiseaux, le sang veineux reflue facilement dans le ganglion cervical à cause de l'ouverture directe des efférents dans la veine. Dans les ganglions embryonnaires des Mammifères, la présence du sang dans les sinus n'est pas rare; ce phénomène est probablement en rapport avec le développement de vaisseaux lymphatiques aux dépens des veines.

(2) RENAULT, C. R. Ass. des an., Lyon, 1901. Les lymphatiques ne renferment de globules blancs que dès qu'ils commencent à montrer des valvules.



rent du ganglion vient directement du tissu conjonctif, son contenu cellulaire est toujours plus pauvre que celui des efférents.

**Modifications subies par la lymphe dans le ganglion.** — La lymphe subit en effet, dans le ganglion, un certain nombre de modifications, d'ordre différent. La disposition des voies lymphatiques est faite de telle sorte que le cours de la lymphe est ralenti et que le ganglion joue le rôle d'un filtre pour la lymphe. Il est donc capable d'en retenir plus ou moins les éléments étrangers qui y sont contenus. Le ganglion est de plus un foyer de fabrication de lymphocytes. Enfin le ganglion, semble capable d'exercer une influence sur la composition physique et chimique de la lymphe.

**Composition histologique de la lymphe.** — La lymphe contenue dans les gros troncs lymphatiques et dans le canal thoracique(1) montre à l'état frais un grand nombre de globules blancs de petite taille qui ne présentent, même à la température de 37° que des mouvements pseudopodiques peu énergiques (2). Le nombre absolu de ces leucocytes, dans la lymphe du canal thoracique du lapin et du chien, est voisin des chiffres que l'on trouve dans le sang de ces animaux. Comme le montrent les préparations fixées et colorées, ces globules blancs sont en majorité des lymphocytes dont la proportion chez le chien et le lapin atteint 80 p. 100 et plus. On trouve des grands mononucléaires dont la proportion peut atteindre 10 à 20 p. 100.

Les polynucléaires et les éosinophiles sont rares ; les leucocytes éosinophiles sont en général moins exceptionnels que les polynucléaires (3). Les grandes cellules lymphoïdes peuvent montrer des figures de mitose (4). Ces éléments sont les mêmes que ceux que nous avons rencontrés dans les sinus des ganglions ; ils correspondent, pour une bonne partie tout au moins, à

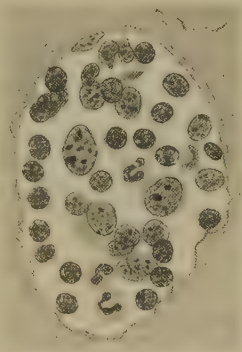


FIG. 511. — Homme. Ganglion inguinal. Coupe transversale d'un lymphatique efférent, montrant son contenu cellulaire, surtout formé de lymphocytes. 650 diam.

(1) On peut choisir, pour cette recherche, le canal thoracique du chien et celui du lapin ; on peut aussi choisir les lymphatiques du cou chez le cheval.

(2) RANVIER, *Traité technique d'histologie*, 2<sup>e</sup> éd., 1889 ; — JOLLY, *S. de Biologie*, 7 juin 1902.

(3) HAYEM, *S. de Biologie*, 8 juillet, 1899 ; — ROUS, *J. of exp. med.*, X, 1908 ; — BIEDL et DECASTELLO, *Archiv f. d. ges. Phys.*, LXXXVI, 1901.

(4) WEIDENREICH, *l. c.*, die Leukocyten.

des cellules de revêtement des sinus, gonflées et mobilisées. Elles vont former, dans le sang, des grands mononucléaires.

Lorsque la lymphe sort d'un ganglion atteint d'inflammation, elle contient des polynucléaires et des globules rouges, parfois en grand nombre (1). Pendant la digestion, la lymphe du canal thoracique devient lactescente, à cause de l'arrivée du chyle qui lui apporte de grandes quantités de graisse émulsionnée.

**Rôle hématopoiétique du ganglion.** — L'existence des centres germinatifs et les phénomènes de multiplication qu'on rencontre dans

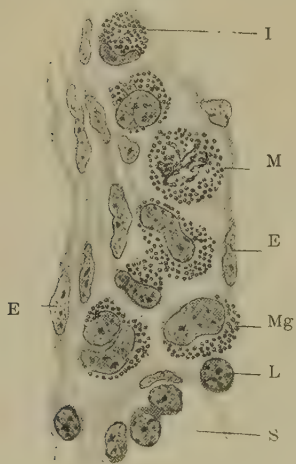


FIG. 512. — Lapin; ganglion poplité. Foyer myéloïde dans un cordon médullaire.

S, sinus lymphatique; — L, lymphocyte; — E, endothélium des sinus lymphatiques limitant le cordon médullaire; — Mg, cellule semblable à un myélocyte à granulations éosinophiles; — M, myélocyte granuleux en mitose; — I, forme intermédiaire entre un myélocyte et un leucocyte à granulations éosinophiles 1.200 diam.

les ganglions permettent d'attribuer à ces organes un rôle important dans la formation des lymphocytes, rôle qu'ils partagent avec les autres organes lymphoïdes pourvus de centres germinatifs analogues : rate, organes lymphoïdes du tube digestif, etc. Ces centres germinatifs ne sont pas des centres fixes. Ils sont en perpétuelle évolution; ils varient de nombre et d'importance suivant les états physiologiques et l'activité fonctionnelle de l'organe dont ils sont, jusqu'à un certain point, l'expression. Les efférents contiennent, en plus des lymphocytes, des cellules mononucléaires de grande taille qui sont en partie des gros lymphocytes, mais surtout des cellules endothéliales modifiées et mobilisées. Elles arrivent au sang avec les lymphocytes et constituent, au moins en partie, les grands leucocytes mononucléaires.

Quelques auteurs ont attribué, de plus, aux ganglions, un rôle dans la formation des hématies. L'accumulation des hématies produite dans les sinus à la suite de la ligature des efférents (2) n'a pas la signification qui lui a été attribuée. L'expérience, qui provoque la stase de la lymphe, montre seulement la facilité avec laquelle les hématies des veines du ganglion passent dans les voies lymphatiques.

(1) DOMINICI, chez un enfant mort de septicémie, a trouvé dans la lymphe du canal thoracique, des cellules semblables aux myélocytes. (*S. de Biologie*, 10 novembre 1900.)

(2) RETTERER, *Ass. des anatomistes*, Lyon, 1901. Cf. aussi FORGEOT, *J. de Phys.*, 1907.

tiques. Des faits plus probants ont été constatés. Dans des cas exceptionnels, on peut observer la présence, dans les ganglions, de globules rouges nucléés, aux différents stades de leur évolution. Ces faits ont été vus dans les ganglions embryonnaires, et aussi chez l'adulte, sous l'influence de diverses causes d'hyperactivité fonctionnelle, expérimentale (hémorragies) ou pathologique (leucémies) (1). Mais ces phénomènes sont rares et discrets. Ils ont un très grand intérêt, parce qu'ils montrent qu'il n'y a pas de différences essentielles, fondamentales, entre les tissus hémapoïétiques; mais, en fait, ils sont trop rares pour permettre d'attribuer aux ganglions un rôle dans la formation des globules rouges.

Il en est de même pour les leucocytes granuleux. Sous l'influence de diverses causes irritatives (hémorragies, froid, etc.) ou dans les leucémies, on peut voir se former dans les ganglions des cellules analogues aux myélocytes granuleux; mais c'est toujours en petit nombre. Ces réactions, bien qu'elles ne prennent qu'une part insignifiante à l'hématopoïèse générale (2), sont très intéressantes au point de vue théorique. Elles montrent qu'on ne saurait opposer tissu myéloïde et tissu lymphoïde; le tissu myéloïde est simplement un tissu lymphoïde plus différencié (3). La culture *in vitro* de fragments de ganglions a permis à *Maximoff* (4) de montrer la transformation possible de lymphocytes en éléments analogues aux myélocytes granuleux. Il est donc probable que les cellules germinatives (leucoblastes et myéloblastes) dans la moelle et les ganglions, sont identiques, et que des circonstances accessoires déterminent leur évolution dans un sens ou dans l'autre.

Bien que les voies lymphatiques, dans le ganglion, soient tapissées d'un endothélium, il est probable que les cellules endothéliales en certains points, prennent l'aspect de cellules du réticulum avec lesquelles elles se continuent et qu'ainsi les lymphocytes peuvent arriver directement dans les sinus. Mais ils possèdent des mouvements propres. Ils peuvent donc aussi arriver dans les sinus par diapédèse. L'observation de ces mouvements est facile: il suffit de recueillir une goutte du suc qui s'écoule de la section d'un ganglion et d'examiner la préparation à 37°. Dans ces conditions, un certain nombre

(1) DOMINICI, Ganglion lymphatique, monographie de l'*Œuvre médico-chirurgicale*.

(2) Elles se produisent moins facilement que dans la rate.

(3) Le terme de reviviscence employé parfois par *Dominici* n'est pas complètement juste, car les ganglions lymphatiques du fœtus ne fabriquent, en réalité, ni globules rouges nucléés, ni myélocytes granuleux.

(4) MAXIMOFF, *R. biologique de Pétersbourg*, 29 novembre 1916. Voir aussi ch. vi.

de lymphocytes apparaissent doués de mouvements pseudopodiques (1). Il est fort possible que grâce à ces mouvements, qui permettent leur diapédèse, une partie de ces lymphocytes passe directement dans le riche réseau veineux des follicules.

**Hyperactivité fonctionnelle.** — Bien des causes pathologiques et expérimentales peuvent exagérer l'activité fonctionnelle des ganglions

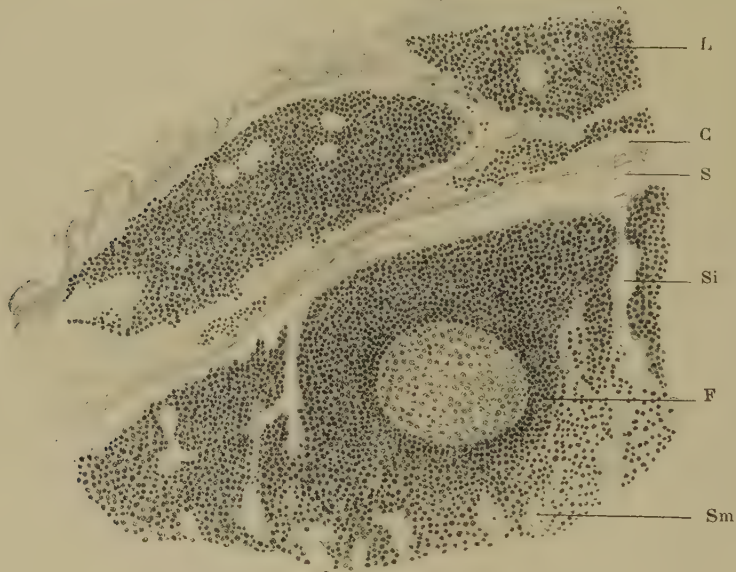


FIG. 513. — Homme. Ganglion cervical.

*C*, capsule; — *L*, tissu lymphoïde hyperplasié au delà de la capsule; — *S*, sinus périphérique sous-capsulaire; — *Si*, sinus intermédiaire faisant communiquer le sinus périphérique avec les sinus médullaires, *Sm*; — *F*, follicule avec centre germinatif. 110 diam.

lymphatiques. Celle-ci se manifeste, au point de vue histologique, par une augmentation du volume des centres germinatifs, le nombre plus grand des divisions cellulaires, une augmentation d'épaisseur de la substance corticale et des cordons folliculaires aboutissant à l'hypertrophie du ganglion. De nouveaux centres germinatifs peuvent apparaître dans les cordons médullaires où ils existent déjà à l'état normal, bien que rares. De plus, par suite de l'hypertrophie de la substance corticale et des cordons, la substance médullaire est réduite et perd ses caractères, les sinus s'effacent et l'ensemble du ganglion tend à prendre l'aspect homogène de la substance corticale.

(1) RANVIER, *Traité technique*, 2<sup>e</sup> éd., 1889; — JOLLY, *S. de Biologie*, 7 juin 1902, et *Archives méd. exp.*, janvier 1903.



En dehors des centres, on trouve des mitoses isolées de lymphocytes.

Cette exagération de l'activité fonctionnelle est toujours difficile à apprécier parce que l'état des ganglions n'est pas le même, à un moment donné, pour tous les ganglions du corps. Dans les expériences, on cherchera à comparer, chez les témoins, les ganglions de la même région et à multiplier les observations sur des groupes divers de ganglions.

Lorsqu'à la suite de l'involution adipeuse, le ganglion reprend son activité, la reconstitution de l'organe part de la périphérie et marche vers le hile. Elle a, comme point de départ, la mince couche de tissu lymphoïde qui est le reliquat de la substance corticale. Les centres réapparaissent et le ganglion reprend son aspect primitif. Bien qu'on ne puisse évidemment assister à ce mouvement, l'observation de ses différents stades ne permet guère d'autre interprétation. Dans ces cas, il n'est pas rare de voir la substance lymphoïde dépasser la capsule; même des follicules avec centres germinatifs peuvent apparaître en dehors d'elle (1).

L'apparition de myélocytes, d'hématies nucléées et de mégacaryocytes est, comme nous l'avons vu, fort rare dans les ganglions. Il ne s'agit même plus là à proprement parler d'une suractivité fonctionnelle, car les ganglions normaux ne fabriquent que des lymphocytes. Même après la saignée, on ne voit apparaître des éléments myéloïdes que d'une façon tout à fait exceptionnelle. En dehors de la variole (2), où elle est surtout caractérisée par la présence des globules rouges nucléés, la réaction myéloïde des ganglions n'existe guère que dans la leucémie.

**Filtration de la lymphe. Rétention des corps étrangers.** — La filtration de la lymphe à travers le ganglion est rendue, chez les Mammifères, encore plus effective, par suite du cloisonnement des sinus. Chez les Oiseaux, cette filtration est moins complète, d'une part, parce que les sinus ne sont pas cloisonnés, d'autre part, parce que les afférents communiquent plus directement avec les efférents. Chez certains mammifères (cheval), on peut mettre en évidence des voies de dérivation, certains lymphatiques afférents se continuant directement avec l'efférent à travers le ganglion (3).

Le rôle de filtre joué par le ganglion est démontré par des obser-

(1) RUBENS-DUVAL et FAGE, *S. de Biologie*, 18 décembre 1909.

(2) E. WEIL, Thèse Paris, 1901. Cf. aussi DOMINICI, *S. de Biologie*, 29 juillet 1899 et *Archives d'An. mier.* 1921.

(3) COLIN, *Traité de physiologie comparée*, II, Paris, 1883.

ventions banales et déjà anciennes : la coloration noire, marbrée des ganglions trachéo-bronchiques due à l'absorption et à la rétention des particules de charbon, la teinte rouge, puis pigmentée des ganglions situés au voisinage des hémorragies, etc. Des expériences très simples mettent aussi ce rôle en évidence. Avec une seringue hypodermique, on injecte sous la peau de la plante du pied du cobaye ou du rat quelques gouttes d'une suspension de carmin ou de vermillon dans l'eau salée : les ganglions poplités et inguinaux ne tardent pas à se colorer avec la substance qu'on a injectée. On peut faire la même expérience en injectant la suspension dans la membrane interdigitale du canard : les ganglions lombaires se colorent. Sur les coupes de ces ganglions, prélevés après vingt-quatre heures, on constate que les corps étrangers ne sont pas tous libres dans les sinus, mais que, s'ils ne sont pas trop nombreux, ils se trouvent situés dans l'intérieur de volumineuses cellules, qui en sont parfois absolument remplies. Ces grosses cellules sont les mêmes qu'on rencontre déjà, à l'état normal, en petit nombre, libres dans la lymphe des sinus et qui représentent des cellules endothéliales gonflées et desquamées. Elles ont acquis, par suite de l'irritation causée par la présence des corps étrangers, un pouvoir phagocytaire considérable et sont devenues des macrophages, ce terme ne pouvant, naturellement, que désigner un état fonctionnel particulier de la cellule conjonctive. Cette phagocytose s'exerce de la même manière sur les hématies. Les corps étrangers injectés dans le territoire des lymphatiques afférents arrivent au ganglion par le courant de la lymphe, libres, en partie absorbés par des polynucléaires diapédésés. Ces polynucléaires, dans le ganglion irrité, peuvent être eux-mêmes phagocytés par les cellules endothéliales mobilisées.

Les voies lymphatiques intraganglionnaires sont tapissées d'un endothélium ; mais, étant donné la parenté qui existe entre les cellules endothéliales vasculaires et les cellules conjonctives de la charpente, il est probable que cet endothélium cesse en certains points de constituer un revêtement régulier. En tous cas, le passage est facile entre le sinus et le tissu lymphoïde. On injecte dans le tissu conjonctif de la face postérieure de la cuisse, chez un lapin ou un chien, une suspension de vermillon dans l'eau salée. L'animal est sacrifié au bout de quarante-huit heures et les ganglions lombaires sont examinés. Les sinus apparaissent remplis de vermillon contenu dans des leucocytes et dans des cellules endothéliales mobilisées ; on en trouve de plus dans la substance lymphoïde même intermédiaire aux sinus. Il est possible que ces corps étrangers y aient pénétré avec des leuco-

cytes migrants ou par effraction. De toutes façons, la barrière est fragile. C'est ce qui explique la présence fréquente du pigment sanguin en plein ganglion. Pendant la digestion, on trouve des granulations graisseuses, non seulement dans les sinus, mais dans la substance lymphoïde.

Ce rôle de filtre joué par les ganglions a des conséquences importantes : le ganglion débarrasse le tissu conjonctif des corps étrangers inertes, des globules rouges répandus hors des vaisseaux et des microbes (1). Ceux-ci arrivent en général aux ganglions, déjà phagocytés par les polynucléaires. Les cellules endothéliales des sinus contribuent aussi à leur disparition et les microorganismes, comme les corps étrangers inertes, peuvent être retenus dans l'intimité de la substance lymphoïde par des cellules qui les ont phagocytés. Ces microbes phagocytés ne sont pas toujours digérés; ils peuvent rester vivants. Le fait est bien connu pour le bacille tuberculeux, les lésions légères produites par sa présence étant capables de se généraliser longtemps après.

Les globules rouges apportés aux ganglions par les afférents à la suite d'une hémorragie se retrouvent d'abord à l'état d'hématies ou de débris hémoglobiques dans les sinus, en partie dans l'intérieur de cellules endothéliales libres qui les détruisent. Le pigment sanguin se retrouve à des états divers suivant le stade de son évolution : d'abord formé de grains jaunâtres, il prend à la longue une teinte brune. Il donne d'abord les réactions du fer, puis, lorsqu'il est ancien et noir, on ne les obtient plus. Le pigment est presque tout entier dans les sinus. On le retrouve en petite quantité dans la substance lymphoïde (2).

Les ganglions péribronchiques que l'on observe chez l'homme au cours des autopsies sont toujours plus ou moins ardoisés, marbrés, teinte due à l'absorption de grains de charbon apportés par l'air inspiré. Ces ganglions peuvent même être complètement noirs dans l'anthracose. Ici encore, le pigment se trouve surtout dans les voies lymphatiques et dans l'intérieur des cellules endothéliales et conjonctives. En général, on n'a l'occasion d'examiner ces ganglions que lorsque la lésion est déjà ancienne. Certains sont durs, ont une sur-

(1) SCHUMACHER, *Archiv f. mikr. An.*, XLVIII, 1897 et LIV, 1899; — BARTEL et STEIN, *Archiv f. Anatomie*, 1905.

(2) Lorsqu'on injecte, dans le tissu conjonctif d'un chien, du sang puisé chez le même animal, et qu'on dose le fer dans les ganglions correspondants, on ne trouve jamais, au bout d'une ou plusieurs semaines, qu'une petite partie du fer de l'hémoglobine injectée. Les ganglions retiennent peu le fer. (Voir LAPICQUE, *Exposé de titres*, Paris, 1908.)

face sèche qui ne donne pas de suc par le raclage; c'est que, sous l'influence de la lente accumulation du pigment, ces ganglions ont subi une inflammation chronique et une véritable sclérose. Les vaisseaux sont entourés d'une zone fibreuse, les travées sont épaissies (adénite chronique interstitielle). Chez les mineurs, on peut observer de ces ganglions dont la transformation fibreuse est généralisée à tout l'organe.

**Modifications produites par le ganglion dans la composition physique et chimique de la lymphe. Rôle dans l'absorption et dans les échanges.** — Les ganglions modifient vraisemblablement la composition chimique de la lymphe qui les traverse, mais ce sont là des faits encore mal connus. On a extrait des ganglions un ferment capable d'émulsionner et de saponifier les graisses. Pendant la période digestive, la graisse arrive dans les ganglions mésentériques par les chylifères à l'état d'huile peu émulsionnée; dans les ganglions mésentériques, elle est émulsionnée sous l'influence d'un pouvoir lipasique (1). On rencontre des granulations graisseuses jusque dans l'intérieur du tissu lymphoïde. Peut-être ces ferments lipasiques jouent-ils aussi un rôle dans l'immunité.

La lymphe contient des substances albuminoïdes de même nature que celles du sang et en particulier de la fibrine, mais en quantité beaucoup moindre, et la coagulabilité de la lymphe, au point de vue de sa rapidité et de son abondance, est bien moindre que celle du sang. La lymphe qui a traversé les ganglions contiendrait plus de fibrine que celle des capillaires lymphatiques (2).

Dans l'inanition, on rencontre dans le tissu lymphoïde du ganglion et dans les sinus, des lymphocytes en destruction. Il est donc probable que les ganglions, comme tout le tissu lymphoïde, peuvent jouer dans certaines circonstances, le rôle de réserve de nucléo-protéides; mais ce rôle est certainement moins important que celui du thymus et des différents organes lympho-épithéliaux.

(1) POULAIN, *S. de Biologie*, 15 juin 1901 et Thèse, Paris, 1902.

Coupes de ganglions fixés par le formol, traités par l'acide osmique et rapidement inclus dans la celloïdine sans passage par l'alcool-éther. La graisse semble en même temps se transformer dans les sinus lymphatiques; sa colorabilité par l'acide osmique s'atténue. Mais la saponification de la graisse dans les ganglions n'est pas démontrée. (Voir HOLTHUSEN, *Ziegler's Beiträge*, XLIX, 1910, et STEEMAN, *id.*, XLVIII, 1910.) D'après Poulain, pendant l'inanition, les ganglions périphériques, par leurs ferments, joueraient un rôle actif dans la résorption de la graisse de réserve sous-cutanée et les ganglions mésentériques auraient la même action vis-à-vis de la graisse du mésentère. D'après les recherches de DELEZENNE (*S. de Biologie*, 8 mars 1902), les leucocytes des ganglions lymphatiques et des plaques de Peyer contiendraient une diastase favorisant la digestion tryptique des matières albuminoïdes.

(2) COLIN, *Physiologie comparée*, II.



## HISTO-PATHOLOGIE

**Réactions inflammatoires. Modifications produites dans les ganglions par les maladies.** — L'inflammation aiguë des ganglions peut se manifester sous forme d'une congestion intense des vaisseaux sanguins qui produit une hypertrophie de l'organe; elle s'accompagne souvent d'une réplétion des sinus par le sang et même de véritables hémorragies interstitielles. Ces suffusions sanguines peuvent donner au ganglion l'aspect du tissu splénique; ces ganglions rouges foncés, durs, ne sont pas rares au voisinage des foyers inflammatoires.

La réaction inflammatoire aiguë des ganglions est surtout caractérisée par des phénomènes diapédétiques, par l'arrivée dans la lymphe d'un grand nombre de leucocytes polynucléaires venus du sang. Cette apparition des polynucléaires dans les sinus est d'autant plus caractéristique qu'à l'état normal, la lymphe des sinus n'en contient pour ainsi dire pas.

A ces phénomènes de diapédèse s'ajoutent la réaction des éléments fixes, le gonflement et la desquamation des cellules endothéliales des sinus, qui acquièrent un grand pouvoir de phagocytose. On peut observer aussi une hypertrophie des follicules.

Si l'afflux des leucocytes polynucléaires s'exagère, il se forme dans les sinus et dans le tissu lymphoïde lui-même du véritable pus. Le tissu conjonctif qui contourne le ganglion est le siège d'un œdème inflammatoire; des îlots purulents peuvent y apparaître. Mais dans la plupart des cas, l'inflammation n'aboutit pas à la suppuration: les phénomènes régressent, les polynucléaires disparaissent peu à peu, on ne voit plus que la réaction des éléments fixes: gonflement et desquamation des cellules endothéliales encombrant les sinus, hypertrophie des cellules et des fibrilles du réticulum, épaississement des travées et de la capsule; en même temps, beaucoup de lymphocytes se transforment directement en cellules plasmatiques. Ces phénomènes d'inflammation chronique peuvent aboutir à une sclérose atrophique partielle ou plus ou moins complète.

On peut obtenir facilement une adénite aiguë expérimentale par l'inoculation sous la peau du cobaye d'une dose non mortelle de staphylocoques qui détermine rapidement une tuméfaction des ganglions de la région (1). On y observe successivement les lésions que nous

(1) BEZANÇON et LABBÉ, *Archives de méd. exp.*, 1898, et *Traité d'hématologie*, Paris, 1904. LABBÉ, Thèse, Paris, 1898.

avons déjà décrites : congestion, suffusion sanguine dans les sinus, hémorragies interstitielles, arrivée des leucocytes polynucléaires, réaction des cellules endothéliales, hypertrophie des follicules. A ces lésions s'ajoutent fréquemment des lésions de nécrobiose qui frappent les lymphocytes et les cellules endothéliales et qui se manifestent surtout par la pycnose et la fragmentation de la chromatine des noyaux.

Ces lésions nécrobiotiques sont fréquentes et parfois considérables dans les ganglions des animaux intoxiqués avec de fortes doses de toxine diphtérique. On les voit chez l'homme dans les ganglions mésentériques des individus ayant succombé au cours de la fièvre typhoïde. A ces lésions succède le sclérose des ganglions.

Sous sa forme la plus légère, l'inflammation chronique du ganglion se manifeste par la réaction des cellules endothéliales et conjonctives des sinus. Cette réaction est très fréquente dans les ganglions qui se trouvent au voisinage des tumeurs malignes, et avant tout envahissement du ganglion ; les grosses cellules qu'on trouve alors nombreuses dans les sinus et qui présentent souvent des figures de mitose ne doivent pas être confondues avec des éléments néoplasiques. Lorsque la réaction est plus accentuée, elle se généralise et atteint les éléments fixes de la charpente ; les fibrilles du réticulum se multiplient, les travées s'hypertrophient ainsi que la capsule, et le ganglion devient scléreux.

L'inflammation chronique des ganglions peut s'accompagner de dégénérescence amyloïde plus ou moins étendue, qu'on rencontre parfois dans les ganglions hypertrophiés, chez les sujets ayant succombé à la suite de suppurations prolongées. Elle peut être liée à une dégénérescence amyloïde des autres organes, ou localisée et secondaire, par exemple, à une tuberculose locale suppurée. Elle atteint surtout les parois vasculaires.

Le tissu lymphoïde est diminué en proportion ; il peut même disparaître presque complètement. Dans les points où il est conservé, on peut assister à la transformation de beaucoup de lymphocytes en cellules plasmatiques. On peut voir aussi se former des cellules éosinophiles à noyau arrondi, qui proviennent très vraisemblablement de la transformation directe des lymphocytes.

La sclérose des ganglions lymphatiques est le plus souvent la conséquence des infections répétées de ces organes, par des microorganismes venus par la voie des afférents. Elle peut être aussi la conséquence de l'accumulation de pigments ; c'est ce qu'on voit dans les ganglions trachéo-bronchiques pigmentés par le charbon, qui sont souvent atteints d'une sclérose plus ou moins accentuée. Elle peut

survenir aussi dans des ganglions qui ont été le siège d'hémorragies ou de résorption prolongée et répétée de pigment sanguin.

Dans les ganglions scléreux, particulièrement chez les vieillards, il n'est pas rare de trouver des points qui ont subi la transformation calcaire. Dans des cas exceptionnels, celle-ci peut être généralisée à tout l'organe.

La sclérose des ganglions lymphatiques a souvent comme conséquence des troubles de la circulation de la lymphe dans le territoire correspondant. Ainsi, par exemple, la sclérose des ganglions inguinaux, consécutive à des adénites aiguës suppurées, peut produire dans le membre inférieur du même côté des varices lymphatiques et même un véritable éléphantiasis. L'extirpation chirurgicale d'un groupe ganglionnaire, l'envahissement des ganglions par la tuberculose ou par le cancer, peuvent produire, de la même manière, un œdème lymphatique. Cet œdème peut être réalisé expérimentalement chez l'animal par la ligature des efférents. Le ganglion est alors augmenté de volume, les sinus gorgés de lymphe, la substance caverneuse médullaire distendue ; en amont du ganglion se produit de l'œdème au voisinage des lymphatiques (1).

Le rôle de filtre joué par les ganglions explique la facilité avec laquelle les organes sont envahis par la tuberculose. Celle-ci peut être secondaire à une lésion viscérale ou bien elle est primitive, comme on le voit au niveau des ganglions trachéo-bronchiques en dehors de toute lésion pulmonaire, ou au niveau des ganglions du cou. Dans ce dernier cas, la porte d'entrée du bacille se trouve dans les premières voies respiratoires.

Dans les ganglions atteints secondairement, les tubercules se développent en général dans le voisinage de l'afférent, dans la substance corticale ; leur structure et leur histogenèse ne diffèrent pas de ce qu'elle est dans d'autres organes ; elle est caractérisée par une réaction des cellules fixes du réticulum et la transformation *in situ* des lymphocytes en cellules plasmatiques. Leur développement s'accompagne d'une réaction inflammatoire qui se manifeste surtout par la réplétion des sinus par des cellules endothéliales mobilisées, des leucocytes polynucléaires diapédésés et du sang. Ces réactions, en se prolongeant, peuvent aboutir à la transformation caséeuse, à la suppuration, et à la sclérose.

Lorsque la tuberculose est primitive, les follicules tuberculeux sont en général noyés au milieu de lésions étendues de nécrose

(1) BODDAERT, *S. de médecine de Gand*, et *Bull. de l'Ac. royale de Belgique*, 1893.

caséuse qui les masquent souvent et peuvent subir la transformation calcaire. La calcification est souvent précoce et se manifeste parfois au début par la présence de corpuscules particuliers, sphéroïdes ou calcosphérites, dans l'intérieur des cellules géantes.

La tuberculose primitive des ganglions peut présenter un aspect spécial et rappeler par le volume des tumeurs ganglionnaires et leur généralisation, le lymphadénome. Ces lymphomes tuberculeux constituent une forme atténuée et l'inoculation est le plus souvent négative. Dans certains cas, l'examen histologique, par la présence de follicules caractéristiques, permet de reconnaître la nature de la lésion. Dans d'autres, on ne trouve pas de follicules, mais une hyperplasie simple du tissu lymphoïde. Pourtant, l'existence de rares bacilles, le résultat positif de l'inoculation, permettent parfois d'affirmer la nature véritable de la lésion.

**Tumeurs primitives et secondaires des ganglions. Lymphadénomes et leucémies.** — L'envahissement secondaire des ganglions par les tumeurs malignes est très fréquent, surtout dans les épithéliomas des muqueuses et des glandes. A part les cas de généralisation rapide par le système veineux, l'envahissement se fait le plus souvent par les lymphatiques afférents. C'est alors au voisinage du sinus marginal qu'on trouve les premières lésions. Dans les voies lymphatiques, on observe des groupes de cellules cancéreuses qui se greffent et se multiplient. Le ganglion envahi présente le type histologique primitif de la tumeur et parfois, à un moment où celui-ci n'est plus facilement reconnaissable au siège originel de la lésion ; d'où l'importance de l'examen des ganglions dans tous les cas de tumeur maligne. Mais avant d'être envahis par le néoplasme, les ganglions voisins présentent, avec une extrême fréquence, des lésions inflammatoires banales caractérisées surtout par la réplétion des sinus par de grosses cellules endothéliales mobilisées, et cela, en dehors même de toute ulcération et infection secondaire de la tumeur primitive. A cette réaction banale qu'il ne faut pas confondre avec l'envahissement néoplasique, s'ajoutent des réactions inflammatoires aiguës causées par l'ulcération de la tumeur, et des infections secondaires (1).

Les ganglions n'étant formés que par des tissus d'origine mésenchymateuse, il ne se constitue, aux dépens de ces organes, que des tumeurs primitives de nature conjonctive, développées aux dépens de la charpente ou des cellules lymphoïdes. Les sarcomes primitifs vrais des ganglions sont assez rares. Ce qu'on observe le plus souvent, ce sont des sarcomes lymphoïdes qui tantôt reproduisent le tissu lymphoïde avec sa charpente réticulée et ses lymphocytes (lymphadénome vrai, lymphadénome typique), tantôt sont formés de cellules plus volumineuses, à noyau nucléolé, à protoplasma légèrement basophile, contenues dans une charpente peu développée, et au milieu desquelles apparaissent souvent des cellules énormes, monstrueuses, à noyau polymorphe (lymphadénomes métatypiques et atypiques, lymphosarcomes). Nous étudierons, au chapitre XVII, les relations de ces lymphadénomes avec les hyperplasies lymphoïdes des leucémies.

(1) RUBENS-DUVAL et FAGE, *S. de Biologie*, 18 décembre 1909, et in GILBERT et WEINBERG, SOUPAULT et LABBÉ, *S. méd. des hôpitaux*, 28 juillet 1899; *Revue de médecine*, 1900.



## CHAPITRE XIV

### LA RATE

La rate est un organe lymphoïde placé sur le trajet de la circulation sanguine, comme les ganglions sont placés sur le cours de la lymphe. Ce qui la distingue essentiellement, au point de vue structural, c'est qu'elle possède un réseau veineux appartenant aux origines de la veine porte, réseau qui a pris une importance considérable, qui est devenu fonctionnel et qui occupe, par rapport au tissu lymphoïde, la place qu'ont les sinus lymphatiques dans le ganglion.

La rate se forme de bonne heure, à la face dorsale du tube digestif ; c'est la rotation de l'estomac qui plaçant la grosse tubérosité à gauche, amène secondairement la rate dans cette région de l'abdomen. Suivant les espèces de Vertébrés considérées, sa situation varie, et elle se trouve plus ou moins rapprochée de l'estomac ou de l'intestin terminal. Formée dans l'épaisseur du mésentère dorsal, elle s'allonge, chez certains Batraciens urodèles, sur presque toute la longueur de l'intestin (cordon splénique des Sirénides) ; on peut considérer ce type comme primitif ; chez d'autres (Salamandrinae), la portion caudale de ce cordon disparaît ; la portion antérieure seule subsiste. Chez les Anoures au contraire, c'est la portion antérieure qui se réduit ; la portion caudale persiste et la rate se rapproche ainsi de l'intestin terminal. Mais quelle que soit sa situation par rapport à la hauteur du tube digestif, elle appartient au mésentère dorsal et se forme sur le trajet du sang veineux portal (1).

La forme de la rate est très variable : chez les Urodèles, elle a l'aspect d'une languette allongée suivant l'axe du corps ; chez les Anoures, elle est à peu près sphérique. Irrégulière et prismatique chez les Poissons osseux, elle prend chez les Reptiles et les Oiseaux

(1) Chez les Reptiles, la réduction de l'organe peut se produire à l'extrémité distale (Lacertiens, Ophidiens), ou à l'extrémité proximale (Chéloniens). Dans ce dernier cas, la rate se rapproche de l'intestin terminal comme chez les Anoures.

une forme ovoïde ou cylindroïde. Chez l'homme et beaucoup de mammifères, elle est aplatie; l'une des faces, convexe, se moule sur la paroi du corps; l'autre, qui présente le hile vasculaire, est divisée en deux surfaces secondaires, d'où la forme prismatique triangulaire de l'organe, bien reconnaissable sur les coupes transversales.

La rate est unique, mais on peut trouver des rates accessoires dans son voisinage. Le fait n'est pas rare chez l'homme et il se voit chez de nombreuses espèces. Beaucoup de ces petites rates surnuméraires proviennent probablement de la fragmentation et de la dissémination plus ou moins précoce de l'ébauche embryonnaire. Nous examinerons ces faits à propos du développement. Chez certaines espèces de Sélaciens, la rate, normalement, a une grande tendance à la lobulation et se trouve fragmentée parfois en un nombre considérable de petites rates.

### STRUCTURE DE LA RATE

Si on sectionne une rate fraîche de Mammifère et qu'on l'examine simplement à la loupe, la surface de la coupe apparaît presque uniformément rouge; le sang très abondant que contient l'organe imbibé complètement son tissu auquel les anatomistes anciens ont donné le nom de pulpe. Dans cette pulpe rouge imbibée de sang apparaissent des travées conjonctives ramifiées ou *trabécules* contenant les grosses branches vasculaires qui ont pénétré au niveau du hile. De place en place, on aperçoit de petits corps blanchâtres, plus ou moins arrondis, tranchant par leur coloration et leur consistance sur le fond de la pulpe : ce sont les *corpuscules de Malpighi*.

**Capsule. Trabécules.** — Sur une coupe transversale, la rate apparaît limitée par une capsule, qu'on peut arracher par la dissection, bien qu'elle adhère fortement au tissu sous-jacent. Au microscope, la capsule apparaît formée de fibrilles collagènes avec des fibres élastiques et des fibres musculaires lisses. Ces derniers éléments sont beaucoup mieux représentés dans les travées que dans la capsule; on les voit déjà chez le cobaye et le lapin, où, comme chez l'homme, ils sont encore rares; mais chez le chien, le porc, le cheval, le bœuf, etc., les travées ou trabécules sont formés de volumineux faisceaux de fibres lisses englobées dans un riche réseau élastique. Ces travées contiennent les grosses veines dont la paroi adhère intimement au tissu de la travée sans ligne de démarcation possible. Au niveau du hile, les travées contiennent des

artères et des veines ; plus profondément, elles ne contiennent que des veines.

Dans le tissu de la pulpe intermédiaire aux travées, on aperçoit, sur la coupe d'une rate de cobaye colorée, un réseau de cordons lymphoïdes : ce sont les cordons de la pulpe, unis directement aux corpuscules de Malpighi. L'ensemble de ce tissu lymphoïde forme un vaste réseau dans les mailles duquel se trouvent des vaisseaux sanguins : *les sinus veineux*.

**Disposition générale du tissu lymphoïde.** — L'architecture du tissu lymphoïde est déterminée dans la rate par celle du réseau vasculaire. Les artères sont accompagnées par une gaine lymphoïde dont les renflements constituent les corpuscules de Malpighi ; les veines occupent les mailles du réseau des cordons lymphoïdes de la pulpe. La rate est un organe lymphoïde placé sur le trajet du sang, comme les ganglions sont des organes lymphoïdes placés sur le trajet de la lymphe.

Pour avoir une idée exacte de ces dispositions, il faut donc injecter vaisseaux sanguins et comparer les résultats de l'examen histologique sur des coupes de rate injectée et sur des coupes simplement colorées par les méthodes usuelles (1).

Le système vasculaire de la rate est un réseau sanguin fonctionnel sur lequel s'est moulé le tissu lymphoïde. Aussi sa description ne peut-elle être séparée de celle de ce tissu. Il existe un tissu lymphoïde périartériel qui forme les corpuscules de Malpighi et un tissu lymphoïde périveineux qui forme les cordons de la pulpe.

**Système lymphoïde artériel. Gaine lymphoïde.** — Les artères pénètrent le hile de la raté sans s'anastomo-

(1) Pour l'injection des vaisseaux, voir plus loin.



FIG. 514. — Cobaye. Coupe transversale de la rate.

Ca, capsule; — V, veine principale; — CM, corpuscule de Malpighi; — A, A', artère coupée longitudinalement, et entourée de sa gaine lymphoïde dont les renflements constituent les corpuscules de Malpighi; — P, réseau des cordons lymphoïdes de la pulpe. 8 diam.

ser ; elles s'enfoncent dans les travées en même temps que les veines et les nerfs, mais elles y conservent nettement leur paroi propre, tandis que les veines, dont la paroi est mal limitée du tissu voisin, semblent creusées simplement dans la travée. L'artère et la veine se ramifient d'une façon indépendante ; les branches de l'artère ne tardent pas à quitter la travée et se trouvent entourées d'une gaine

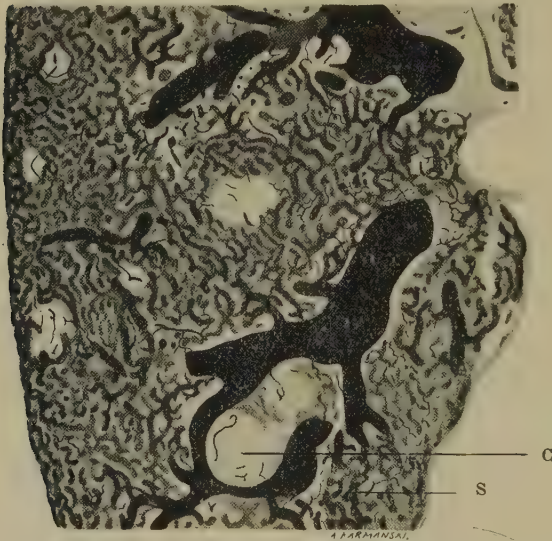


FIG. 515. — Rate de cobaye dont le système vasculaire a été complètement injecté par une masse à la gélatine au bleu de Prusse poussée par les artères. Coupe transversale.

C, Corpuscule de Malpighi ; — S, réseau des sinus veineux se jetant dans une grosse veine. 30 diam.

conjonctive qui ne contient plus d'éléments musculaires et dans laquelle les fibres élastiques disparaissent assez vite. En revanche, des lymphocytes infiltrent le tissu conjonctif de cette gaine qui prend ainsi, progressivement, les caractères d'un véritable tissu lymphoïde. Son épaisseur n'est pas régulière, mais elle présente de places en places des renflements ovoïdes ou sphériques qui sont les *corpuscules de Malpighi*. Les corpuscules de Malpighi ne

sont donc que des renflements de la *gaine lymphoïde artérielle*. Le fait est très facile à voir chez le cobaye et le lapin ; coupée en long, la gaine apparaît continue et moniliforme. Chez l'homme, le chien, et beaucoup de mammifères, les cellules lymphoïdes diminuent beaucoup de nombre ou disparaissent même complètement dans l'intervalle de ces renflements, de sorte que les corpuscules de Malpighi apparaissent comme des nodules isolés, traversés, au centre ou excentriquement, par l'artère ; dans ce cas, ils peuvent être considérés comme les restes de la gaine lymphoïde artérielle qui s'est condensée en certains points et a disparu en d'autres.

L'artère qui chemine dans la gaine lymphoïde et qui pénètre le corpuscule, donne latéralement un certain nombre de branches (artères de la gaine, artères du corpuscule) ; puis, après avoir dépassé



le corpuscule, elle continue à se ramifier en pénicille. Les branches artérielles de la pulpe présentent alors un renflement fusiforme de leur paroi, très peu apparent chez le cobaye et chez la plupart des Mammifères, bien visible chez l'homme, mieux encore chez le chien, le porc, mais qui est beaucoup plus développé chez les Oiseaux, les Reptiles et les Poissons. Ce sont les « housses capillaires » de *Schweigger-Seidel*, auxquelles fait suite un court et étroit vaisseau à très minces parois qui peut être considéré comme la terminaison de l'artère. Au niveau des « housses » et de l'artériole terminale, la gaine lymphoïde a disparu.

**Corpuscules de Malpighi.** — Le corpuscule n'est qu'un renflement ou qu'un reliquat de la gaine lymphoïde artérielle. Comme elle, il a pour charpente un tissu réticulé formé par des fibrilles et non par des cellules anastomosées. Ce réticulum a des mailles fines disposées concentriquement. Au centre, il est raréfié; à la périphérie, il se tasse, les mailles se rapprochent de façon à donner quelquefois l'impression d'une membrane à la limite du corpuscule. Il n'y a pas là, en réalité, de véritable membrane et le tissu réticulé du corpuscule se continue directement avec celui des cordons de la pulpe. Dans les mailles de ce tissu sont tassées de petites cellules lymphoïdes, souvent disposées à la périphérie en rangées concentriques très nettes, lorsque le corpuscule a été coupé perpendiculairement à l'axe de l'artère. Le corpuscule a souvent une structure homogène; quelquefois, il est formé de deux portions: une partie périphérique plus opaque où les lymphocytes sont serrés les uns contre les autres et alignés en

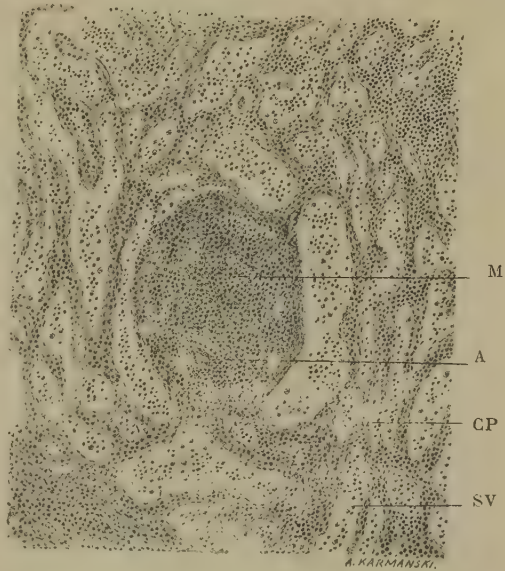


FIG. 516. — Rate de cobaye. Coupe transversale passant par un corpuscule de Malpighi.

A. artère; — M, gaine lymphoïde périartérielle coupée transversalement et constituant le corpuscule de Malpighi; — CP, cordons de la pulpe, implantés sur la gaine artérielle; — SV, sinus veineux de la pulpe. 90 diam.

rangées concentriques, une partie centrale, plus claire, où ils sont plus disséminés; là apparaissent, au milieu d'eux, des éléments à gros noyau vésiculeux avec des mitoses fréquentes. Cette portion claire correspond à un centre germinatif analogue à ceux des ganglions et des follicules intestinaux. Comme dans les ganglions, ces centres germinatifs présentent, à côté des figures de multiplication, des figures de pynose nucléaire. Ce sont donc aussi des foyers de destruction.

Le corpuscule de Malpighi n'a pas toujours, même chez les Mam-

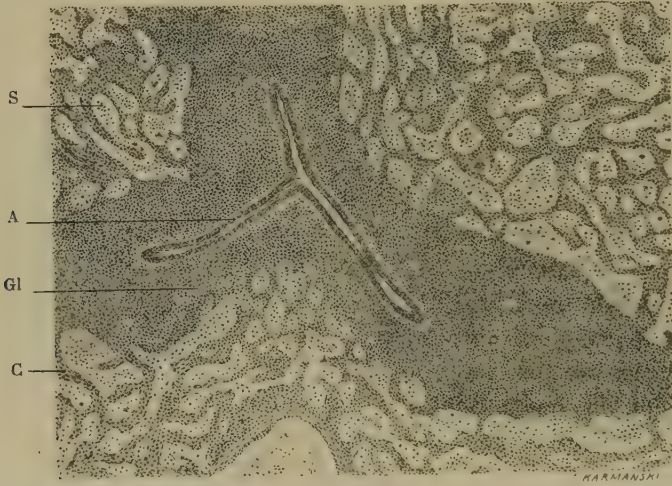


FIG. 517. — Rate de cobaye. Coupe longitudinale d'une artère au niveau de sa bifurcation pour montrer les rapports de la gaine lymphoïde avec les cordons de la pulpe.

A, artère; — Gl, gaine lymphoïde périartérielle dont les renflements forment les corpuscules de Malpighi; — C, cordons de la pulpe; — S, sinus veineux de la pulpe. 50 diam.

mières, la disposition bien limitée que nous venons de lui décrire; il a souvent des contours plus diffus et les centres germinatifs sont inconstants. Ce fait, très fréquent chez l'homme, en dehors même des influences pathologiques, permet de penser que les corpuscules ne sont pas des formations absolument fixes, mais que ces amas lymphoïdes, comme dans les ganglions, sont soumis à un incessant renouvellement. Chez certains Vertébrés, chez les Oiseaux en particulier, le corpuscule de Malpighi est représenté par un amas lymphoïde toujours plus diffus; il contient au voisinage de l'artère, un petit nodule bien limité qui correspond à un centre germinatif (centre germinatif nodulaire, follicule secondaire).

**Système lymphoïde veineux.** — Le réseau veineux de la pulpe est enveloppé de tissu lymphoïde. L'architecture de ce tissu, ici encore, est conditionnée par la disposition vasculaire. Au lieu de former une gaine ramifiée comme au niveau des artères, le tissu lymphoïde de la pulpe constitue un réseau dont les mailles correspondent aux capillaires ou *sinus veineux*.

Les grosses veines de la rate sont contenues dans les travées; elles y sont pour ainsi dire creusées. Leur endothélium, saillant, est appliqué directement sur le tissu conjonctif de la travée dont les fibres musculaires et le riche réseau élastique constituent la paroi. A ces grosses veines arrivent les veines de la pulpe encore supportées par des faisceaux conjonctivo-élastiques qui sont des prolongements de la travée. Ces veines ramènent le sang contenu dans les sinus de la pulpe.

**Sinus de la pulpe.** — Tout le tissu de la pulpe, au moins chez beaucoup de mammifères, chez le cobaye et chez l'homme que nous avons pris pour exemple, est occupé par un réseau de vaisseaux sanguins, d'un calibre à peu près égal. Les mailles de ce réseau sont remplies par le tissu lymphoïde de la pulpe ou réseau des cordons de la pulpe. Ces vaisseaux sont les sinus veineux. Leur disposition rappelle l'architecture d'un système capillaire, dont ils occupent la place et dont ils ont, en somme, la fonction; mais, comme ils contiennent du sang veineux, qu'ils ont une paroi propre toute spéciale et souvent compliquée, on les désigne habituellement sous le nom de sinus.

La disposition réticulée des sinus et des cordons lymphoïdes

intermédiaires est très facile à voir, avec les techniques usuelles, chez le cobaye, le lapin, l'écureuil, et aussi chez l'homme, le chien, le rat, la

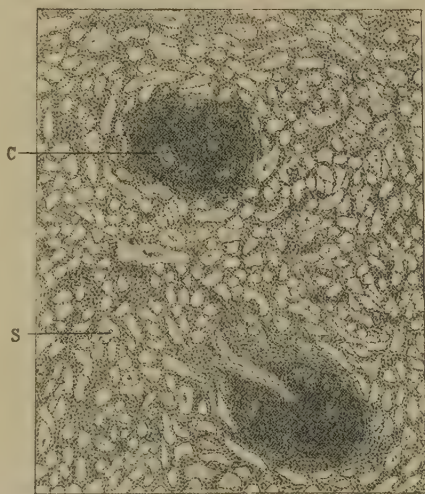


FIG. 518. — Rate d'homme.

C, corpuscule de Malpighi avec son artère centrale coupée transversalement; — S, sinus de la pulpe séparés les uns des autres par les cordons lymphoïdes. Par suite d'une sclérose légère, le réseau de la pulpe est rendu très apparent. La pièce provient d'un sujet atteint de maladie de Banti. 40 diam. D'après RUBENS DUVAL.



souris etc. Chez d'autres mammifères (bœuf, mouton, cheval, porc, etc.) et chez les Oiseaux et les Vertébrés inférieurs, les origines veineuses de la pulpe ne forment pas un réseau régulier; les petites veines s'anastomosent irrégulièrement, sans prendre la disposition réticulée, et confluent vers les grosses veines. La description qui suit s'applique donc surtout à la rate de l'homme, du chien et des Rongeurs.

Sur les coupes, et suivant que la section les a intéressés exactement en travers, en long, ou obliquement, les sinus apparaissent

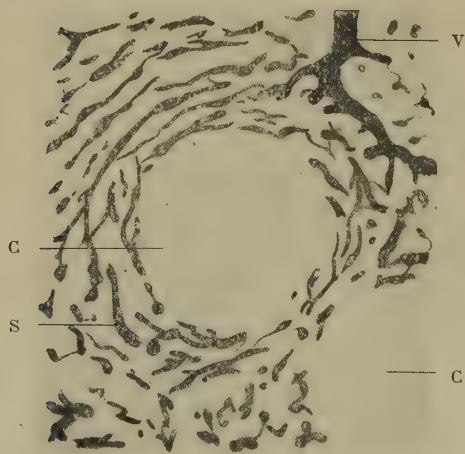


FIG. 519. — Rate de lapin. Injection intersti-tielle d'une solution de bleu de Prusse. Coupe. S, réseau des sinus veineux injecté; — V, veine collec-trice des sinus veineux; — C, C', corpuscules de Malpighi. 535 diam.

arrondis, à parois parallèles, ou ovalaires; ce sont des tubes sinueux, très largement anastomosés, d'un diamètre de 20 à 40  $\mu$ .

La section transversale d'un de ces sinus, sur une rate de cobaye fixée par un mélange chromo-osmique et énergiquement colorée par exemple au moyen de l'hématoxyline au fer, montre une disposition fort curieuse qui ne se voit dans aucun autre vaisseau. La paroi semble limitée par une sorte de membrane et formée surtout par une série de saillies accolées en dedans à la membrane,

séparées les unes des autres et donnant aux vaisseaux l'aspect d'une roue dentée dont les engrenages seraient fixés à l'intérieur de la jante. Ces saillies intérieures correspondent à la coupe des cellules endothéliales, allongées suivant l'axe du vaisseau et qui s'appuient sur des fibres annulaires décrites pour la première fois par Henle (1).

*Les cellules endothéliales* sont les éléments les plus caractéristiques de la paroi des sinus. Rien de plus facile que de les obtenir isolées par dissociation dans l'alcool au tiers de petits fragments de rate d'homme. Elles apparaissent, dans ces conditions, comme des éléments fusiformes très allongés, présentant à la partie moyenne un gros noyau ovalaire et saillant. Le protoplasma de ces cellules se

(1) HENLE, *Zeitschrift f. rat. Medicin*, VIII, 1860.



montre, au premier abord, homogène ; mais en comparant avec attention ces éléments dissociés dans différents réactifs et aussi, vivants dans l'eau salée ou la sérosité péritonéale, on s'aperçoit que le bord externe ou adhérent, souvent convexe sur la fibre dissociée, est formé par une bordure homogène, plus réfringente que le reste du cytoplasme : la *plaque basale* (1).

Sur les coupes transversales des sinus, les cellules endothéliales ont une disposition caractéristique. Si la coupe intéresse la fibre-cellule

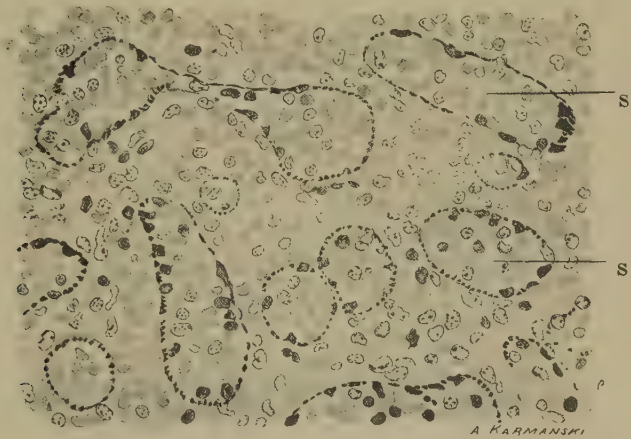


FIG. 520. — Rate d'homme. Coupe transversale. Cellules endothéliales des sinus veineux colorées électivement par l'hématoxyline au fer après fixation par un mélange chromosmique.

S, sinus veineux coupé en travers ; — S', sinus veineux coupé obliquement. On voit nettement les interstices qui séparent les fibres-cellules. 360 diam.

au niveau du noyau, on voit celui-ci faire une saillie volumineuse dans la lumière vasculaire. Du côté externe, au contraire, le noyau est supporté par un corps protoplasmique massif, mais dont la largeur est moindre que celle du noyau, de sorte que ce dernier paraît quelquefois supporté par une sorte de pédicule. Lorsque la coupe passe par les prolongements de la fibre-cellule, on voit ceux-ci former dans l'intérieur du sinus une série de dentelures saillantes. Après l'action de fixateurs variés, les coupes montrent qu'il existe presque toujours un certain intervalle entre deux fibres-cellules consécutives. C'est ce que l'on voit très bien sur des coupes tangentiellles des sinus montrant la paroi de face ; on constate de plus que les noyaux ne sont pas situés au même niveau, mais qu'ils se juxtaposent en s'étageant.

(1) JOLLY et CHEVALLIER, *S. de Biologie*, 27 novembre 1909.

Cette disposition se reconnaît quelquefois dans les dissociations, lorsque plusieurs fibres-cellules sont restées accolées et unies.

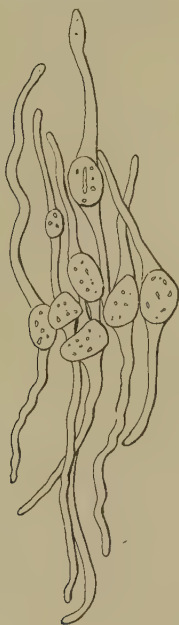


FIG. 521. — Rate d'homme. Groupe de cellules endothéliales des sinus, dissociées dans l'alcool au tiers. 650 diam.

élastique continue ou présentant des renforcements, d'autres (2) la décrivent comme une membrane très finement granuleuse percée de trous ou stomates qui permettent le libre passage du sang dans la pulpe.

En réalité, cette membrane n'existe pas ; les cellules endothéliales fusiformes sont simplement appliquées contre les fibres circulaires ; les intervalles qui les sépa-

**Mode d'union des cellules endothéliales. Plaque basale. Fibres annulaires.** — L'idée préconçue d'un système clos ou librement ouvert dans la pulpe a beaucoup influencé les anciennes descriptions. Parmi les anciens histologistes, beaucoup admettaient, d'après le résultat de leurs injections, que les sinus étaient librement ouverts dans la pulpe ; ils voyaient donc de véritables orifices dans les intervalles des cellules endothéliales. Les auteurs modernes, au contraire, ont presque tous admis l'existence d'une très fine membrane, située en dehors des cellules endothéliales, entre elles et les fibres annulaires de Henle. Tandis que les uns (1) la considéraient comme une membrane



FIG. 522. — Rate d'homme. Dissociation dans l'alcool au tiers. Fibres-cellules endothéliales des sinus veineux. Deux cellules isolées, vues de profil et montrant la plaque basale.

(1) V. EBNER, *An. Anzeiger*, XV, 1899, et *Histologie* de KÖLLIKER, 3<sup>e</sup> éd., 1899, III, p. 257 ; — SCHUMACHER, *Archiv f. mikr. Anatomie*, LV, 1900, et *An. Anzeiger*, XVIII, 1900 ; — HOYER, *An. Anzeiger*, XVII, 1900.

(2) WEIDENREICH, *Archiv f. mikr. Anatomie*, LVIII, 1901. D'après MANGUBI-KUDRJAVTZEWA (*An. Hefte*, XXXIX, 1909), cette membrane, qui obtièrè les intervalles situés entre les cellules endothéliales, serait formée par des prolongements membraniformes des cellules, sortes d'ailerons latéraux très minces affrontés par leurs bords, mais dont l'affrontement, imparfait, laisse de place en place des intervalles qui correspondent aux stomates.

rent sont de véritables orifices. Ce qu'on a décrit comme membrane, c'est la plaque basale des cellules endothéliales (1).

Pour voir les faits que nous allons décrire, on fixe de petits fragments de rate de cobaye, un animal tout jeune de préférence, par un mélange chromo-osmique pendant huit jours ; les coupes, faites après lavage et inclusion des fragments dans la paraffine, sont colorées énergiquement par le violet de gentiane après mordantage par la liqueur iodo-iodurée, ou par la triple coloration de Flemming (safranine, gentiane, orange). Par ces méthodes, la plaque basale et la fibre circulaire sont colorées toutes deux en violet vif. On obtient aussi des résultats très démonstratifs par la coloration au violet-cristal et à l'alizarine de Benda, par la fuchsine acide employée à chaud suivant la méthode d'Altmann, par l'hématoxyline au fer après fixation par les mélanges forts de Flemming ou de Lindsay, par le magenta et par la toluidine après fixation par le Flemming. Par ces méthodes, la fibre annulaire et la plaque basale sont colorées de la même manière dans la coupe, en violet par la méthode de Benda, en rouge vif par le magenta, la fuchsine, en noir par l'hématoxyline au fer, etc. Les mêmes faits se voient après d'autres fixateurs, comme les mélanges divers à base de bichromate et dans d'autres objets, comme la rate du lapin, du rat, de l'homme, du singe. Après de longues fixations par les mélanges de Flemming ou de Lindsay ou le bichromate-formol, et par une coloration énergique à l'hématoxyline au fer, on arrive à teindre complètement en noir toute la fibre-cellule ; ces préparations sont très utiles pour démontrer la disposition des fibres-cellules. Avec la méthode de Mallory, employée après fixation par les mélanges sublimé-bichromate ou chromo-osmique, on colore le réticulum et la strie basale en deux teintes différentes. On colore à froid pendant quelques minutes avec une solution de fuchsine acide à 1 p. 100 ; on lave à l'eau ; on mordance dans une solution d'acide phospho-tungstique à 1 p. 100. Laver à l'eau. Colorer dans :

Bleu d'aniline : 0,5  
Orange G : 2  
Acide oxalique : 2  
Eau : 100.

Lavage à l'eau. Alcool, xylol, baume. La strie basale est rouge, la fibre annulaire, comme le réticulum, bleue. Dans la rate du chien colorée par la méthode de Mallory, les fibres circulaires sont très nettement mises en évidence avec leur disposition régulière caractéristique. Les fibres circulaires sont en général colorées par toutes les méthodes qui colorent bien le réticulum ; elles prennent les colorants du tissu conjonctif et les colorants plas-



FIG. 523. — Rate d'homme. Coupe tangentielle d'un sinus montrant de face la paroi vasculaire. Fibres - cellules colorées par l'hématoxyline au fer, après fixation par un mélange bichromate-acide osmique. Elles montrent nettement les interstices qui les séparent. 750 diam.

(1) JOLLY et CHEVALLIER, *S. de Biologie*, 27 novembre 1909 et 25 février 1911.

matiques des doubles colorations usuelles. On peut les imprégner plus énergiquement que le réticulum par la méthode suivante : des fragments de rate de cobaye, de chien ou d'homme sont plongés dans le mélange suivant :

Tartrate d'antimoine et de potasse,	
solution aqueuse à 3 p. 100. . . . .	29 volumes
Acide acétique . . . . .	4 —

On les y laisse immergés deux à trois jours à l'obscurité. Après ce temps, ils sont lavés par immersion pendant une heure dans une quantité assez grande d'eau distillée. On les place ensuite deux à trois jours dans une solution d'acide osmique à 1 p. 100. Lavage à l'eau distillée. Alcool à 70°. Les coupes sont montées sans coloration. Les fibres circulaires sont teintées en noir ; les fibrilles du réticulum sont gris foncé. Cette méthode met parfaitement en évidence les fibres circulaires et montre qu'elles se continuent avec le réticulum ; les plaques basales ne sont pas colorées (1).

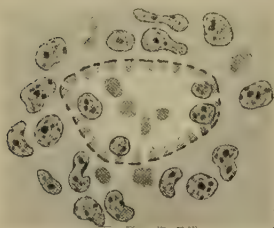


FIG. 524. — Rate de cobaye. Mélange chromo-osmique, safranine, gentiane, orange. Coupe transversale d'un sinus veineux. On aperçoit la plaque basale colorée électivement par le violet.

Si on examine une rate de cobaye colorée par l'hématoxyline au fer ou par la triple coloration safranine-gentiane-orange,



FIG. 525. — Rate de cobaye. Mélange chromo-osmique, hématoxyline au fer. Coupe transversale d'un sinus veineux. Plaque basale des fibres-cellules endothéliales dont l'ensemble forme une membrane discontinue.

après fixation par un mélange chromo-osmique, on aperçoit chaque sinus veineux limité, en dehors des fibres cellulaires, par une ligne violette colorée très électivement (2). A un fort grossissement, en examinant une coupe exactement transversale d'un sinus, on se rend compte que cette ligne n'est pas continue : elle apparaît, en effet, formée de petits traits séparés par des intervalles nets. Chaque trait est en contact avec la base d'une fibre-cellule coupée entravers. Dans la paroi des sinus sectionnés longitudinalement, les traits colorés apparaissent longs et sinueux ; en dehors d'eux, on voit, à des intervalles réguliers, de petits renflements punctiformes, qui apparaissent accolés à la pseudo-membrane et qui représentent la coupe transversale des fibres circu-

(1) JOLLY et CHEVALLIER, *S. de Biologie*, 25 février 1911.

(2) C'est vraisemblablement cette ligne qu'EBNER et SCHUMACHER, d'après des préparations colorées par d'autres méthodes, ont décrite comme une membrane.



laïres de Henle. Enfin, sur les sections tangentiellles des sinus, montrant leur paroi de face, on voit les fibres-cellules barrées par des traits à peu près régulièrement parallèles correspondant aux fibres de Henle; entre les cellules, en dehors des fibres de Henle, on ne voit aucune structure.

La ligne brisée énergiquement colorée qui limite les sinus correspond à la plaque basale que nous avons déjà aperçue, sur les cellules isolées, sous forme d'une bordure dorsale externe, réfringente. C'est la réunion de ces plaques basales qui, sur une coupe transversale, a



FIG. 527. — Rate de chien. Coupe longitudinale d'un sinus veineux. Coloration de Mallory après fixation par un mélange bichromate-sublimé. Fibres circulaires (C) électivement colorées.

E, noyau d'une fibre-cellule endothéliale; — L, lymphocyte contenu dans la lumière du sinus. 750 diam.

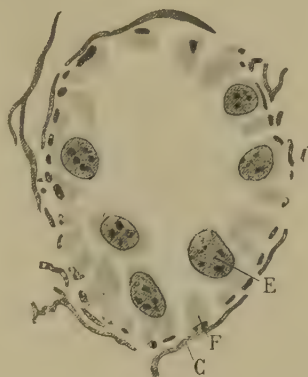


FIG. 526. — Rate d'homme. Coupe transversale d'un sinus. Coloration de Mallory.

C, fibre circulaire; — E, fibre-cellule endothéliale coupée au niveau du noyau et montrant la plaque basale colorée électivement; — F, fibre-cellule endothéliale coupée en dehors du noyau.

donné l'impression d'une membrane. La plaque est probablement un organe de fixation qui permet l'adhérence des cellules endothéliales aux fibres annulaires de Henle. Ces dernières, disposées d'une manière très régulière, transversalement à l'axe du sinus et parallèles, n'ont pas, comme l'ont cru beaucoup d'auteurs, les réactions du tissu élastique. Les colorations particulières du tissu élastique ne les colorent pas avec élection; elles sont beaucoup mieux mises en évidence par les méthodes qui colorent le réticulum dont elles ne sont que des fibres différenciées, plus régulièrement disposées et de structure plus dense (1).

Les sinus veineux ne possèdent donc pas de véritable membrane.

(1) JOLLY et CHEVALLIER, *S. de Biologie*, 1909 et 1911. Comme les fibres du réticulum dont elles ne sont qu'une portion différenciée, les fibres circulaires ne gonflent pas dans les acides et résistent à la digestion pancréatique. (Voir HOEHL, *Archiv f. Anatomie*, 1897, et *An. Anzeiger*, XVII, 1900; THOMÉ, *An. Anzeiger*, XIX, 1901.

Les cellules endothéliales s'appliquent directement sur les fibres circulaires de Henle, elles-mêmes en continuité avec le réticulum. Chaque fibre-cellule endothéliale présente, au niveau de son bord

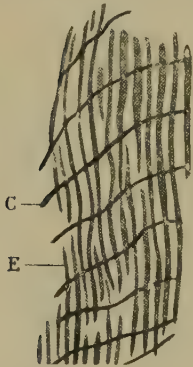


FIG. 528. — Rate de cobaye. Mélange chromo-osmique. Coloration par la fuchsine acide et le vert lumière. Coupe tangentielle d'un sinus pour montrer, en surface, sa paroi grillagée.

C, fibres circulaires; — E, fibres-cellules endothéliales. 1.500 diam.

externe, adhérent, une portion différenciée, se-melle ou plaque basale qui sert d'organe de fixation. Les fibres de Henle ne sont pas des fibres élastiques; ce sont des fibres du réticulum modifiées; elles sont étroitement accolées aux cellules endothéliales; elles se continuent avec le réticulum; elles représentent, en réalité, la véritable membrane du sinus.

La paroi du sinus est donc criblée de solution de continuité étroites et régulières, limitées chacune par deux fibres circulaires et par deux fibres-cellules. La paroi du sinus est, si l'on veut, régulière, continue, ininterrompue; mais elle ressemble à un crible ou à un tamis.

L'existence de ces pertuis facilite la diapédèse; l'ex-

xamen de coupes de la rate bien fixée montre de nombreux leucocytes en train de diapédésier; on les voit étranglés par la paroi, entre deux fibres-cellules.

La description précédente s'applique à la rate de l'homme, du chien, des singes, des rongeurs, etc. Si on s'adresse à la rate d'autres animaux, comme le mouton, le cheval, le porc, etc., on ne trouve plus un réseau régulier de sinus veineux; il n'est plus possible ici de décèler dans la paroi des petites veines d'origine la disposition si régulière des fibres cellules et des fibres circulaires. Les cellules endothéliales, moins bien individualisées ont un aspect irrégulier; elles sont plus ou moins membraniformes, irrégulièrement découpées et anastomosées; elles laissent cependant entre elles des intervalles par où la lumière vasculaire communique avec les

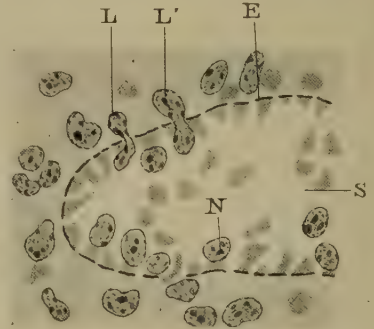


FIG. 529. — Rate de cobaye. Mélange chromo-osmique. Safranine, gentiane, orange. Coupe d'un sinus.

S, lumière du sinus veineux. — E, fibre-cellule endothéliale sectionnée en dehors du noyau; — N, fibre-cellule sectionnée au niveau de son noyau; — L, L', leucocytes en diapédèse traversant les interstices séparant les cellules endothéliales.

espaces que limitent les fibres du réticulum sur lesquelles elles s'appliquent (1).

**Mode d'union entre les artères et les veines. Terminaisons artérielles. Origine des sinus.** — Le mode d'union entre les artères et les

veines, dans la rate, n'est pas encore exactement connu. Les faits observés ont été interprétés de manière différente et l'accord est loin d'être établi parmi les histologistes. Les injections n'ont pas réussi à élucider complètement le problème. Même en variant la technique et l'objet d'étude, on ne peut jamais obtenir une bonne réplétion du système vasculaire sans fuites, alors qu'au voisinage de la même rate, les réseaux capillaires du tissu adipeux, du pancréas, etc., sont parfaitement remplis et ne présentent pas la moindre fuite. Accuser la minceur de la paroi, c'est donner une explication insuffisante, car la paroi des capillaires ordinaires est extrêmement mince, et elle est le plus souvent réduite aux cellules endothéliales. Mais si les injections ne permettent pas de résoudre le problème en suspens, elles donnent cependant des renseignements précieux et ce sont leurs résultats qui doivent servir de point de départ à l'étude de la circulation de la rate.

(1) Cette structure se rapproche alors de celle qui a été donnée comme fondamentale par MOLLIER (*Archiv f. mikr. Anatomie*, LXXVI, 1911). Pour cet auteur, les cellules endothéliales, en tant qu'éléments fusiformes, distincts, isolables, n'existent pas; il n'existe qu'une membrane endothéliale protoplasmique indivise, avec des noyaux. Pour MOLLIER, les fibres circulaires ne sont pas non plus des formations distinctes; elles sont constituées par un réseau de fines fibrilles qui ont pris naissance dans le protoplasma du syncytium endothélial, et dont la disposition annulaire est exceptionnelle. Cette description ne saurait s'appliquer à la rate de l'homme, du cobaye, du lapin, du chien, etc. Chez l'homme, les cellules endothéliales fusiformes sont facilement isolables et leurs anastomoses, si elles existent, sont peu importantes. Quant aux fibres circulaires, elles sont tout aussi faciles à voir et sont en relation directe, non pas avec l'endothélium, mais avec le réticulum.

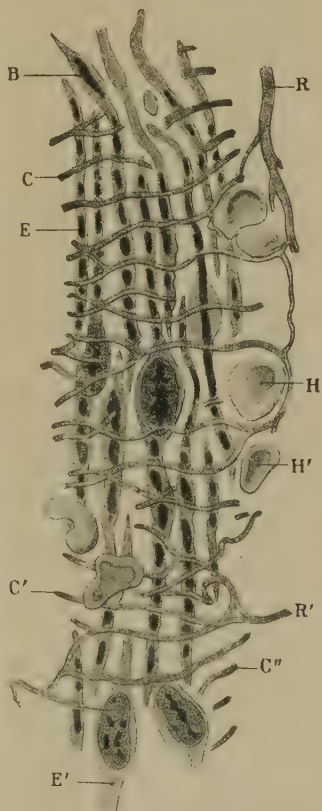


FIG. 530. — Rate d'enfant. Coupe tangentielle d'un sinus montrant la constitution de la paroi vasculaire. La face extérieure est tournée du côté de l'observateur.

*E, E'*, cellules endothéliales fusiformes montrant par places, leur plaque basale *B*; — *C, C', C''*, fibres circulaires se continuant avec les fibres du réticulum, *R, R'*; — *H, H'*, hématies. Coloration de Mallory. 1.500 diam.

Quand l'injection a été poussée par les artères, comme c'est le cas le plus fréquent, les fuites se produisent en un point constant : à la périphérie de la gaine lymphoïde artérielle et du corpuscule, par conséquent, à la limite du réseau artériel et du réseau veineux.

Il est presque impossible d'injecter les artères en poussant l'injection par les veines, ou bien les résultats sont partiels et les fuites considérables.

Dans une rate bien injectée, dans une rate de

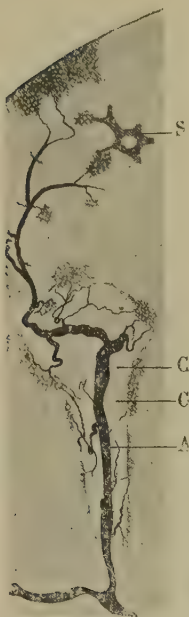


FIG. 531. — Rat. Coupe de la rate dont les vaisseaux ont été injectés par une masse à la gélatine au bleu de Prusse poussée dans l'aorte.

A, artère du corpuscule ; — G, gaine lymphoïde artérielle ; — C, corpuscule de Malpighi ; — S, portion du réseau des sinus veineux, injectée. On voit une zone de diffusion entre les sinus et la terminaison de l'artère de la pulpe ; il en existe une aussi à la limite de la gaine lymphoïde et du corpuscule et sous la capsule. 40 diam.



FIG. 532. — Rate de canard injectée par les artères. Coupe épaisse. Arborisation terminale de l'artère du corpuscule. Les segments renflés correspondent aux artérioles à housse, auxquels succèdent les fins capillaires terminaux. 50 diam.

cobaye par exemple, dans laquelle les sinus sont régulièrement remplis par une masse à la gélatine au bleu de Prusse poussée par les artères, la ligne qui limite la lumière du sinus n'est pas une ligne nette comme celle qui limite la lumière des fines artérioles des corpuscules, par exemple, ou des capillaires du tissu conjonctif périphérique ; mais la masse qui remplit le sinus est entourée d'une mince zone diffuse irrégulière.



Si on pique au hasard, avec la fine aiguille d'une seringue chargée de bleu de Prusse, une rate d'homme, de chien, de lapin, de cobaye, on injecte avec la plus grande facilité les sinus veineux.

Enfin il arrive quelquefois, surtout avec la rate des Oiseaux et des Vertébrés inférieurs, qu'une injection poussée par les artères remplisse le système artériel, mais s'arrête brusquement à la limite de ce réseau, au moins dans certains territoires (1).

Une partie de ces résultats peut être expliquée par la structure particulière de la paroi des sinus percée d'orifices; certains d'entre eux nous apprennent qu'il existe une disposition spéciale au niveau des terminaisons artérielles. Deux opinions opposées ont été soutenues à ce sujet: les uns ont considéré que les artères se jetaient directement dans les veines, formant avec elles un réseau continu et fermé semblable à celui des autres organes; les autres ont soutenu l'existence d'un réseau lacunaire

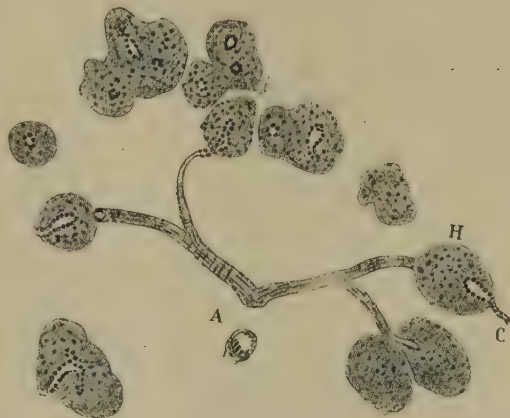


FIG. 533. — Rate de sansonnet. Bouquet artériel terminal montrant les épaisses gaines situées à l'extrémité des artères.

A, artère centrale du corpuscule; — H, artériole à housse; — C, capillaire terminal. 120 diam.

dans les mailles de la pulpe, réseau lacunaire intermédiaire aux artères et aux veines. Les travaux les plus récents sont en faveur d'une opinion moins tranchée: il existe un réseau continu, mais mal fermé et présentant des points faibles et des orifices qui le font communiquer directement avec les espaces de la pulpe.

Si, sur une rate bien injectée, on suit l'artère centrale du corpuscule, sur des coupes épaisses et en des points où la gaine artérielle a été coupée en long, on la voit arriver dans la pulpe, après avoir donné des rameaux latéraux qui pénètrent eux-mêmes dans la pulpe. Dans la plupart des cas, il est absolument impossible de la suivre distinctement jusqu'au réseau veineux; on perd sa terminaison dans une masse de diffusion. Quelquefois, cependant, on a l'impression

(1) JOLLY, *S. de Biologie*, 4 novembre 1911.

d'une ouverture directe dans un sinus (1), mais l'interprétation de ces images n'est jamais complètement à l'abri des objections.

Sur des coupes colorées, l'artère de la pulpe présente un renflement fusiforme de sa paroi. Ce renflement singulier (paradoxal puisqu'il existe à l'extrémité du vaisseau) a été signalé pour la première fois par *Schweigger-Seidel* en 1863 et décrit par lui sous le nom de « housse » (2). Cette curieuse gaine se voit chez les Mammifères, où elle est en général peu accusée; elle est cependant fort nette chez quelques-uns d'entre eux, comme le chien et le porc; on l'observe beaucoup mieux chez les Poissons, les Reptiles et les Oiseaux, chez lesquels elle peut atteindre une épaisseur considérable. Chez

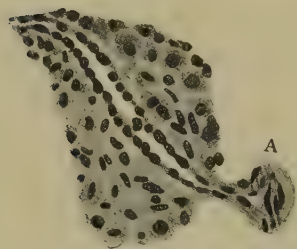


FIG. 534. — Rate de sansonnet.  
Renflement terminal artériel.

A, artériole de la pulpe se continuant avec l'artériole à housse.  
400 diam.

certaines espèces, le renflement fusiforme est si épais et si ramassé qu'il prend la forme d'une olive (corps ellipsoïde). A ce niveau, la lumière vasculaire est d'une grande exigüité; l'endothélium est ordinairement très saillant. A l'extrémité distale du renflement, l'épaisse paroi s'arrête assez brusquement et le vaisseau se continue avec un capillaire étroit et régulier dont la paroi n'apparaît formée que par une couche de cellules endothéliales: c'est le *capillaire terminal artériel* qu'on voit s'ouvrir dans des espaces remplis de sang représentant les origines veineuses. Le *renflement fusiforme artériel* ou *artériole à housse* est constitué, non par du tissu lymphoïde, mais par une trame conjonctive fibrillaire enfermant dans ses mailles des cellules de forme irrégulière. Une mince couche de tissu conjonctif sépare la housse de l'endothélium vasculaire. La gaine n'est pas constituée par des éléments musculaires, qui semblent

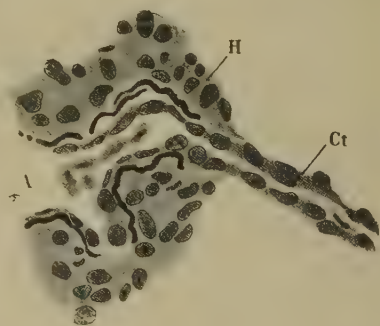


FIG. 535. — Rate de canard.

Continuation de l'artériole à housse (A, avec le capillaire terminal (Ct); — H, housse, séparée de l'endothélium par une tunique conjonctive. 635 diam.

(1) THOMA, *Archiv f. Anatomie*, 1899; — HELLY, *Archiv f. mikr. Anatomie*, LIX, 1901, et LXI 1903; — KYBER, *Archiv f. mikr. Anatomie*, VI, 1870; — ROBERTSON, *J. of Anatomy and Physiology*, XX, 1886; — PUSTOWITOW, *Archiv f. Anatomie*, 1911).

(2) SCHWEIGGER-SEIDEL, *Virchow's Archiv*, XXVII, 1863.

disparaître à ce niveau ; on ignore si cette gaine est contractile. Si on examine des rates d'oiseaux (poule et canard) injectées par l'artère splénique, on y voit les artères se ramifier en un élégant bouquet. Les artères terminales portant le renflement fusiforme se reconnaissent avec facilité parce que la masse d'injection s'y est accumulée avec force en plus grande quantité. Le fait que la paroi de l'artère a subi en ce point une pression considérable est encore attesté par

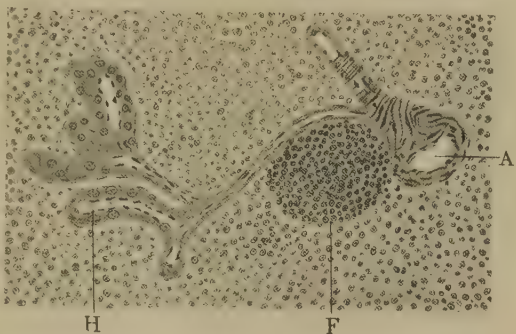


FIG. 536. — Rate d'oiseau (canepetière).

Continuation de l'artère centrale du corpuscule (A) avec l'artériole à housse (H); — F, follicule secondaire (centre germinatif compact). 160 diam.

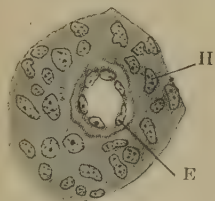


FIG. 537. — Rate d'oiseau (canepetière). Coupe transversale d'une artériole terminale avec sa housse.

E, endothélium; — H, housse, séparée de l'endothélium par une couche conjonctive. 680 diam.

l'existence d'excroissances de la masse qui, comme de petits bourgeons ont pénétré dans la paroi même ; mais il ne se produit pas de fuites. Dans certains territoires, les rameaux artériels sont absolument remplis jusque dans les branches les plus fines ; mais l'injection s'est arrêtée brusquement à la limite du réseau artériel, sans qu'il y ait eu ni fuite ni réplétion du système veineux.

La paroi des terminaisons artérielles s'est donc épaissie en un point où elle subit une pression considérable. Il s'est formé là une bague de renforcement ou frette ; c'est un appareil de protection. L'obstacle que rencontre à ce niveau la masse d'injection est dû en partie au rétrécissement inextensible formé par l'artériole à housse, à l'exiguïté de la lumière du capillaire terminal, mais surtout à la résistance offerte par le sang accumulé dans la pulpe.

Chez certains animaux, le sinus enveloppe parfois l'artère comme une gaine synoviale enveloppe un tendon ; c'est ce qu'on peut voir chez le chien. La réplétion de la pulpe par le sang et la minceur de la paroi vasculaire produisent le refoulement de l'ampoule veineuse, de sorte que l'extrémité de l'artère semble y plonger. Cette disposition, qui n'est que l'exagération de celle qu'on voit partout ailleurs, là où les capillaires s'abouchent brusquement dans une veine d'origine en doigt



de gant ou ampoule veineuse, produit l'effet d'une véritable valve. C'est la raison pour laquelle on ne peut remplir les artères par injection dans les veines. On peut très bien imaginer aussi qu'une injection forcée par les artères, refoulant et comprimant le sang dans les sinus et dans la pulpe, exerce, par contre-coup, une pression sur le capillaire terminal, très mince, et non protégé, et le fermant jusqu'à décompression de la pulpe, n'arrête ainsi momentanément tout passage de liquide de l'artère dans la veine; c'est une disposition de protection, qui empêche les exagérations de pression trop grandes dans les sinus de la pulpe et donne à l'organe le temps d'écouler son sang veineux.

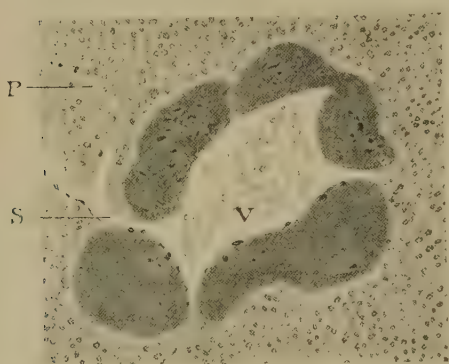


FIG. 538. — Enfant de 2 ans. Coupe de la rate: Ouverture des veinules de la pulpe dans une veine trabéculaire (V), au niveau des « stigmata » (S). P, pulpe. 200 diam.

Chez certains Mammifères, il n'existe pas de sinus grillagés; la paroi des vaisseaux veineux d'origine n'en est pas moins trouée; les cellules endothéliales prennent une disposition irrégulière; elles sont membraniformes, à prolongements larges et aplatis, inégalement anastomosés; elles s'accolent aux faisceaux conjonctifs du tissu réticulé sans limiter exactement la paroi vasculaire qui en ces points a une structure qui rappelle un peu celle des espaces de la pulpe.

C'est ce qu'on voit aussi chez beaucoup de Vertébrés inférieurs. Pendant la période embryonnaire, comme nous le verrons plus loin à propos de l'histogénèse chez le poulet, les veines d'origine sont souvent creusées à même dans le tissu lymphoïde sans qu'on puisse leur distinguer encore de véritable paroi endothéliale; cette disposition se retrouve en partie, à l'état adulte, mais beaucoup moins accusée. La cellule endothéliale existe, mais au lieu de s'affronter exactement à ses voisines pour limiter une paroi endothéliale rigoureusement fermée, comme dans les systèmes capillaires habituels, elle prend un aspect irrégulier qui laisse des vides et qui fait communiquer librement le système veineux, à son origine, avec les espaces de la pulpe.

Des faits que nous venons d'examiner, on peut donc conclure: l'artériole terminale s'ouvre dans les sinus veineux, qui, chez l'homme et chez certains animaux, présentent une structure grillagée, trouée, par suite de la forme en bâtonnet et de l'agencement particulier des



cellules endothéliales, et qui, chez d'autres espèces, présentent également des solutions de continuité dues à l'irrégularité, au manque d'affrontement, au défaut de différenciation et d'adaptation des cellules endothéliales. A l'origine du système veineux, la paroi vasculaire existe donc, mais elle n'est pas exactement fermée (1).

Le sang des sinus se jette dans les veines de la pulpe qui s'ouvrent elles-mêmes dans les grosses veines contenues dans les travées. Les veines de la pulpe n'ont pas de paroi musculaire propre, et la paroi musculaire des veines trabéculaires est représentée par les



FIG. 539. — Rate d'homme, Imprégnation du réticulum par l'émétique et l'acide osmique. Congestion de la pulpe.

S, sinus veineux coupé en travers et rempli de sang; — R, réticulum de la pulpe; — Fc, sinus coupé tangentiellement et montrant les fibres circulaires imprégnées. 180 diam.

faisceaux des travées, faisceaux au milieu desquels leur lumière est pour ainsi dire creusée. Aux points où les veines de la pulpe s'ouvrent dans les veines trabéculaires, le tissu de la travée est brusquement interrompu, de sorte qu'à un examen superficiel, et sur des coupes transversales, la veine trabéculaire apparaît comme percée d'orifices appelés quelquefois « stigmates » et déjà visibles à de très faibles grossissements. Il ne s'agit pas de véritables trous, mais d'un amincissement brusque de la paroi veineuse.

(1) Les étroits canaux endothéliaux décrits par WEIDENREICH (*Archiv f. mikr. Anatomie*, LVIII, 1901) sous le nom de tubes lymphatiques, s'ouvrant dans les sinus et ayant pour origine les espaces mêmes de la pulpe, correspondent probablement aux artérioles terminales de la pulpe.

**Structure du tissu lymphoïde. Charpente réticulée.** — Les espaces laissés libres entre les sinus sont occupés par le tissu lymphoïde de la pulpe. Lorsque les sinus sont anastomosés en un réseau régulier comme chez l'homme, le lapin, le cobaye, etc., le tissu de la pulpe forme un réseau de cordons lymphoïdes (1) comparables à ceux de la substance médullaire des ganglions. La structure de ces cordons ne diffère pas, au premier abord, de celle de la gaine artérielle avec laquelle ils se continuent directement. Comme les corpus-

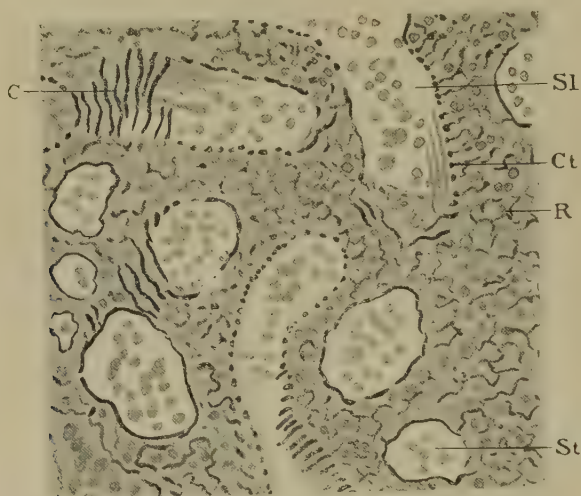


FIG. 540. — Femme de 40 ans. Coupe de la rate imprégnée par l'acide osmique après l'action de l'émétique.

SI, sinus veineux coupé longitudinalement; — St, sinus veineux coupé en travers; — Ct, fibres circulaires coupées transversalement; — R, réticulum; — C, point où la paroi d'un sinus est coupée tangentiellement; on voit les fibres circulaires, parallèles, situées dans le plan de la paroi et au-dessous d'elles, les fibres-cellules endothéliales qui les croisent à angle droit. 330 diam.

cules, ce tissu est formé par des cellules lymphoïdes supportées par une charpente réticulée.

Le tissu réticulé de la pulpe, comme celui des ganglions lymphatiques, a donné lieu à bien des discussions. Les uns l'ont décrit comme un réseau de cellules conjonctives anastomosées, les autres l'ont vu formé de fibrilles.

Le réticulum de la rate est en général moins bien développé, moins caractéristique que celui des ganglions lymphatiques. Chez les Mammifères adultes, il est surtout constitué par des fibrilles que l'on peut mettre en évidence par beaucoup de méthodes de coloration, en par-

(1) Cordons de la pulpe, cordons de Billroth (BILLROTH, *Virchow's Archiv*, XX, 1861).

ticulier, par la coloration de Mallory sur les coupes fixées par les mélanges à base de bichromate ou chromo-osmiques, et par les divers colorants plasmatiques (1). On peut l'imprégner en noir par l'argent au moyen des méthodes dérivées de celles de Golgi et de Cajal (2) et par l'acide osmique après l'action du tartre stibié (3).

Ces fibrilles ont des réactions un peu spéciales : elles ont une certaine réfringence et ne gonflent pas dans les acides dilués. Mais, contrairement à l'opinion de certains auteurs, il ne s'agit pas là de fibrilles élastiques, dont elles n'ont pas les réactions propres (4). Ce sont des fibrilles conjonctives dépourvues de collagène et analogues aux fibrilles conjonctives embryonnaires (5). Le réticulum de la pulpe ne contient pas de véritables fibrilles élastiques, en dehors de celles que lui apporte le voisinage des trabécules et des vaisseaux.

Le réticulum splénique peut être mis en évidence par les méthodes de dissociation que nous avons étudiées à propos des ganglions ; il apparaît alors formé de fibrilles beaucoup moins anastomosées ; son architecture est bien moins caractéristique que dans le ganglion. La charpente conjonctive de la rate ne donne par la coction qu'une très petite quantité de gélatine qui paraît attribuable à la capsule, aux travées et aux vaisseaux. Ce fait ne prouve pas la nature cellulaire du réticulum ; il est simplement en rapport avec la nature spéciale des fibrilles qui le constituent : ce sont des fibrilles conjonctives, mais non des fibrilles collagènes.

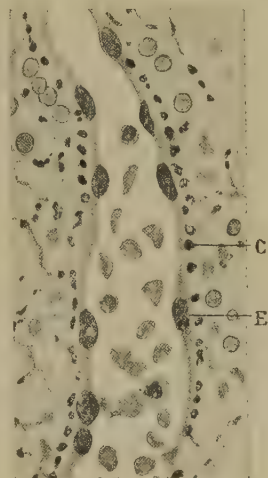


FIG. 541. — Enfant de 2 ans. Rate. Imprégnation par l'acide osmique après l'action de l'émétique. Coupe passant par l'axe d'un sinus et montrant la disposition régulière des fibres circulaires (C) coupées en travers et situées en dehors des cellules endothéliales. (E). 560 diam.

(1) En particulier, par les doubles colorations : safranine-vert lumière-violet acide ; safranine-picrobleu ; hémateïne-picrofuchsine ; hémateïne-picroponceau ; carmin-bleu de méthyle, etc.

(2) OPPEL, *An. Anzeiger*, VI, 1891 ; — KYES, *The American Journal of Anatomy*, I, 1901-1902 ; — SNESSAREW, *An. Anzeiger*, XXXVI, 1910 ; — MATSUI, *Ziegler's Beiträge*, LX, 1915.

(3) JOLLY et CHEVALLIER, *S. de Biologie*, 1911. Pour les détails de cette méthode, voyez plus haut.

(4) Elles ne prennent ni l'orcéïne acide ni la coloration de Weigert. Pour les réactions de ces fibrilles, voir encore KYES, *The American J. of Anatomy*, I, 1901-1902 ; — KULTSCHITZKY, *Archiv f. mikr. An.*, XLVI, 1895 ; — HOEHL, *Archiv f. An.*, 1897 ; — LEHRELL, *Int. Monatschrift f. An.*, XX, 1903.

(5) Voyez ch. XI et XIII. Elles rentrent dans la catégorie des fibres en treillis de Oppel. Cf. LAGUESSE, *Réunion biologique de Lille*, 13 mars 1920.

Le réticulum de la pulpe se continue sans ligne de démarcation avec les fibres circulaires des sinus, avec le tissu conjonctif des travées, qui est formé de vraies fibrilles collagènes, enfin avec le réticulum de la gaine lymphoïde artérielle et des corpuscules qui a la même constitution que celui de la pulpe. Très délicat et rare dans le centre des corpuscules, le réticulum devient plus serré à la périphérie formant quelquefois une sorte de membrane sur laquelle s'insèrent les fibrilles des cordons. Les fibres circulaires ne sont qu'une portion différenciée du réticulum; elles ont à peu près les mêmes réactions que lui. Ce ne sont pas des fibres élastiques, mais des fibrilles conjonctives sans collagène, disposées d'une manière régulière et adaptées à un rôle particulier.

La charpente de la rate, chez l'embryon, est formée par des cellules étoilées anastomosées, analogue à celles qu'on trouve dans tout le mésenchyme. Ces cellules élaborent des fibrilles, qui restent à l'état embryonnaire. Le réticulum de la rate, chez les Mammifères adultes, est donc surtout formé de fibrilles au contact desquelles on trouve encore, de place en place, une partie des cellules qui les ont formées. Ces cellules sont plus faciles à mettre en évidence chez les Vertébrés inférieurs que chez les Mammifères; mais là encore, elles sont en grande partie transformées. Les recherches modernes sur l'histogénèse du tissu conjonctif paraissent donc avoir solutionné la question du tissu réticulé. Dans les centres germinatifs des corpuscules, comme dans ceux des ganglions, les cellules conjonctives de la charpente, tout en ayant élaboré des fibrilles, se trouvent confondues partiellement en une masse indivise, d'où se différencient des cellules lymphoïdes germinatives, souche de nouveaux lymphocytes. Les éléments cellulaires mésenchymateux des centres germinatifs fonctionnent donc, à ce sujet, comme le mésenchyme embryonnaire, pendant toute la vie. Les mitoses qu'on trouve dans les centres appartiennent à la fois aux cellules mésenchymateuses de charpente et aux cellules lymphoïdes germinales.

**Cellules lymphoïdes.** — Un grand nombre des cellules que l'on trouve dans la pulpe sont des lymphocytes. Les uns sont petits, à protoplasma rare, absolument semblables à ceux qui existent nombreux dans les corpuscules de Malpighi. Les autres sont plus gros, à protoplasma prenant plus ou moins les couleurs basiques, à noyau ovalaire et vésiculeux. Dans ces grosses cellules, il n'est pas rare de voir des mitoses; mais elles sont irrégulièrement disséminées et ne forment pas de foyers, de centres germinatifs. De plus, le tissu lymphoïde



phoïde de la pulpe contient divers éléments propres. Ce sont d'abord des mégacaryocytes absolument semblables à ceux de la moelle osseuse. Ces éléments existent presque régulièrement dans la rate des embryons de Mammifères. Chez l'adulte, ils sont en général plus rares ; ils sont exceptionnels chez l'homme, rares chez le lapin, nombreux au contraire chez le cobaye, le rat, l'écureuil, très nombreux chez la souris, la taupe et le hérisson ; chez ce dernier animal, ils sont aussi nombreux que dans la moelle osseuse. On peut en trouver aussi chez le chien et le chat (1).

Les mégacaryocytes de la rate, comme ceux de la moelle osseuse, montrent des mitoses multipolaires ; on peut observer tous les stades de passage entre un gros lymphocyte à noyau vésiculeux et un mégacaryocyte, ce qui ne laisse aucun doute sur l'origine et la parenté de ces éléments.

On peut trouver aussi dans les cordons de la pulpe, des leucocytes granuleux. Chez la plupart des animaux, ces éléments sont rares et n'appartiennent qu'accessoirement au tissu de la rate : ce sont des polynucléaires et de véritables leucocytes éosinophiles venus du sang des vaisseaux ; c'est ce qui explique qu'on puisse les observer aussi au voisinage des gaines artérielles. En dehors de ces leucocytes diapédésés, il existe, dans la rate de certaines espèces de Mammifères, chez les Insectivores, chez la taupe et le hérisson (2), des foyers de leucocytes granuleux qui ont une signification différente. Ils sont formés par des cellules lymphoïdes à gros noyau arrondi ou réniforme dont le protoplasma porte des granulations acidophiles ; ce sont donc des éléments analogues aux cellules de la moelle osseuse, et comme on les voit quelquefois en mitose, qu'on peut trouver tous les passages entre leur noyau ovale ou réniforme et le noyau découpé des polynucléaires, on peut conclure

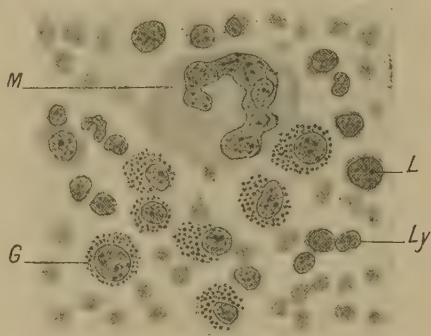


FIG. 542. — Rate de taupe. Coupe montrant un foyer de cellules lymphoïdes semblables aux myélocytes à granulations éosinophiles.

M, Mégacaryocyte ; — G, myélocyte granuleux ; — Ly, lymphocyte ; — L, forme intermédiaire entre les lymphocytes et les leucoblastes. 1.000 diam.

(1) KERVILY, *S. de Biologie*, 6 et 13 juillet 1912 ;  
GUIEYSSÉ-PELLISSIER, *S. de Biologie*, 9 mai 1914.

(2) MOREL et SOULIÉ, *C. R. Ass. des Anatomistes*, Toulouse, 1904.

à une formation *in situ* de leucocytes granuleux. Ces phénomènes peuvent se voir, plus ou moins accusés chez différents Mammifères et chez les Oiseaux, pendant la période embryonnaire ; on les observe

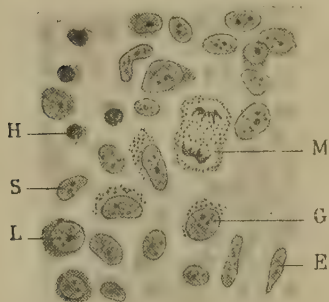


FIG. 543. — Jeune rat âgé de 15 jours. Rate.

L, cellule lymphoïde indifférente ou germinale (leucoblaste); — G, granulocytes semblables aux myélocytes; — M, granulocyte en mitose; — H, globule rouge nucléé; — S, cellule splénique primitive; — E, cellule endothéliale vasculaire.

de même chez les jeunes animaux, surtout chez ceux dont le développement est peu avancé à la naissance, par exemple, chez le rat blanc, pendant le premier mois de la vie extra-utérine. Au cours de certains états pathologiques, à la suite des hémorragies, on voit des faits analogues ; nous les étudierons plus loin.

Les globules rouges existent nombreux dans la pulpe ; pendant la période embryonnaire, chez les Mammifères nouveau-nés et chez les jeunes, on y observe aussi des globules nucléés. On trouve enfin dans la pulpe des hématies altérées, du pigment d'origine sanguine et des phagocytes.

Les différentes formes d'altération des hématies se voient dans la rate ; mais, à vrai dire, elles n'y sont jamais très nombreuses. Ce qu'on observe surtout, ce sont les états avancés de cette destruction, sous forme de pigment sanguin. Cette destruction semble marcher très vite ; de plus, les hématies altérées sont rapidement incorporées par les phagocytes. Les globules rouges peuvent aussi se détruire ailleurs, la rate récoltant et accumulant ces éléments en destruction. Les phagocytes contenant des hématies ou du pigment sont des cellules volumineuses, à contours arrondis, à protoplasma abondant, à noyau vésiculeux ovale ou réniforme, plus ou moins comprimé par l'accumulation du pigment. Elles correspondent à des cellules conjonctives de la charpente, tuméfiées et mobilisées (1).

Les amas jaunes ou bruns d'hémossidérine ont les réactions du fer (2). Quelquefois, on trouve le pigment sous forme d'amas de

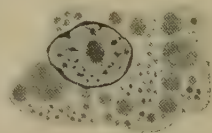


FIG. 544. — Rate de triton. Cellule contenant des boules de pigment sanguin. 850 diam.

(1) Ces éléments correspondent aux « macrophages » de Metchnikoff, terme qui ne s'applique naturellement qu'à un état fonctionnel de la cellule conjonctive et non à un élément histologique déterminé.

(2) Voir ch. iv.

couleur plus foncée dans lesquels le fer est difficile à déceler; il est probable qu'il ne s'agit que d'une phase plus avancée de cette transformation. La rate a aussi le pouvoir de retenir et d'accumuler le pigment sanguin formé dans d'autres foyers. A la suite des hémorragies, on peut trouver l'organe bourré de pigment. Il en est de même à la suite de l'injection de substances hémolytiques. Dans ce cas, la rate n'a pas été le seul agent de la destruction des hématies; les globules rouges se sont détruits non seulement dans la rate, mais encore ailleurs; les résultats des observations histologiques n'imposent donc pas à la rate un rôle hémolytique exclusif, mais avant tout un rôle de transformation en pigment des éléments détruits.

Certains auteurs ont rapporté à des hématies en destruction les éléments granuleux, réfringents, ressemblant aux plaquettes, de 1 à 3  $\mu$  de diamètre, qu'on met facilement en évidence dans la pulpe des jeunes animaux : jeunes lapins, jeunes cobayes par exemple. Pour beaucoup d'auteurs, ces éléments sont de véritables globulins (1).

**Vaisseaux lymphatiques de la rate.** — Les vaisseaux lymphatiques de la rate sont mal connus. On n'a guère mis en évidence que des vaisseaux superficiels appartenant à la capsule et au revêtement péritonéal. Ce réseau superficiel est en relation avec des vaisseaux plus profonds qui suivent les artères des trabécules (2).

Les origines de ces vaisseaux sont inconnues. Quelques auteurs auraient vu des lymphatiques dans la pulpe. Mais la confusion a dû être faite plus d'une fois avec les sinus sanguins et, devant cette cause d'erreur, la plupart des auteurs ont préféré conclure que les lymphatiques de la pulpe n'étaient pas démontrés. Certains les nient complètement (3).

L'existence de vaisseaux lymphatiques dans la pulpe est peu probable. La rate est un type d'organe lymphoïde dont les voies d'élimination sont veineuses; c'est un organe lymphoïde placé sur le trajet du sang; son réseau sanguin est fonctionnel et non plus nourricier comme dans les ganglions. Il est donc vraisemblable que les réseaux lymphatiques superficiels qu'on a trouvés dans la capsule et dans les travées ne jouent aucun rôle dans le fonctionnement de la rate et ne puisent aucun élément dans la pulpe.

**Nerfs de la rate.** — Les artères qui pénètrent dans la rate sont entourées de riches plexus contenant peu de fibres à myéline et formées surtout de fibres de Remak. On peut les suivre autour des artères dans les grosses travées, même par la seule dissection chez le bœuf et le mouton. Par la méthode de Golgi (méthode rapide de Cajal), rien n'est plus facile que de démontrer l'existence de ces nerfs

(1) Ils augmenteraient de nombre à la suite des saignées. (LE SOURD et PAGNIEZ, *S. de Biologie*, 20 avril 1912.) Voir aussi ch. VIII.

(2) Ces résultats ont été obtenus chez l'homme, mais surtout chez les Ruminants et les Equidés. (Voir KÖLLIKER-EBNER, *Histologie*, III, p. 275.)

(3) WEIDENREICH, *Archiv f. mikr. Anatomie*, LVIII, 1901.

autour des artères des travées chez la plupart des animaux (1). Ces plexus envoient des branches dans la tunique musculaire des artères jusque dans les plus fines ramifications et pénètrent aussi en grande quantité dans les faisceaux de fibres lisses des travées. Ils contiennent des fibres à myéline, mais ils sont formés en grande partie de fibres de Remak.

Des fibres nerveuses partent des plexus périartériels et pénètrent dans la pulpe; le fait est certain et facile à voir avec la méthode de Golgi. Ces branches nerveuses de la pulpe se terminent par des arborisations munies de renflements en goutte-

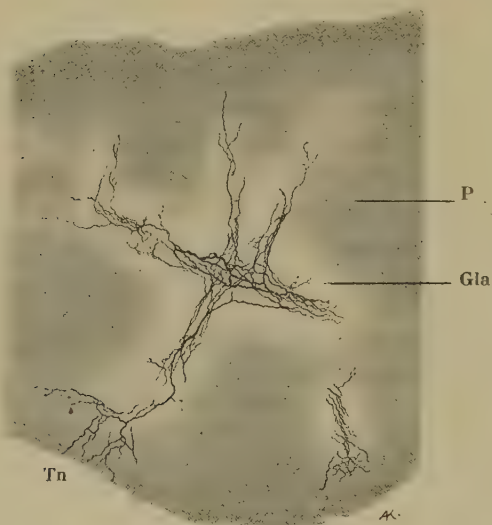


Fig. 545. — Rate de rat. Imprégnation des nerfs par la méthode de Golgi. Coupe transversale.

P, tissu lymphoïde de la pulpe; — Gla, gaine lymphoïde artérielle apparaissant plus claire; on voit, imprégnés, les rameaux nerveux qui accompagnent les artères; — Tn, terminaisons nerveuses de la pulpe. 55 diam.

surtout lapin, cobaye, rat, souris, etc.), il existe dans la pulpe un réseau de sinus réguliers séparés par des cordons lymphoïdes; c'est le type le plus caractéristique, celui où la topographie est le plus facile à reconnaître et celui que nous avons pris pour base de notre description. Chez d'autres (cheval, porc, bœuf, mouton, etc.), il n'existe pas, dans la pulpe, de véritables réseaux de sinus ni de cordons lymphoïdes; les veines d'origine sont peu anastomosées; elles laissent entre elles des portions de tissu lymphoïde très irrégulières; de plus, la paroi de ces vaisseaux de la pulpe ne présente, comme nous l'avons vu plus haut, ni fibres circulaires ni cellules endothéliales fusiformes.

La rate des Oiseaux et des Vertébrés inférieurs se rapproche, à certains égards,

(1) RETZIUS, *Biol. Untersuchungen*, N. F., III, 1892; — FUSARI, *Monitore zool. ital.*, 1892, *Archives it. de Biologie*, 1893; — KÖLLIKER, *Sitz. d. Wurzb. phys. med. Ges.*, in *Münchener med. Woch.*, 1893, et KÖLLIKER-EBNER, *Histologie*, III, p. 277; — RUFFINI, *Int. Monatschrift f. An.*, 1906; — AGOSTI, *Atti Reale Acc. Sc. Torino*, 1908.

lettes qui ne représentent pas avec certitude des appareils terminaux. Le mode d'union des éléments de la pulpe avec les nerfs n'est pas connu. On ne sait pas si la paroi des sinus (dans laquelle on n'a pas, du reste, démontré d'éléments contractiles) reçoit des fibres motrices. Il faut remarquer qu'à côté de la richesse considérable des nerfs périartériels, les nerfs de la pulpe paraissent toujours peu abondants.

Quelques auteurs ont cru trouver dans la rate des cellules ganglionnaires. Kölliker et Retzius les ont recherchées sans succès.

### Morphologie comparée.

— La description que nous avons donnée de la structure de la rate s'applique surtout aux Mammifères. Chez eux, on trouve deux types de rates. Chez les uns (homme, singe, chien et



de ce deuxième type de rate; il n'existe ni réseau régulier de sinus, ni cordons lymphoïdes; mais l'aspect général est différent (1).

Si l'on examine la coupe d'une rate d'Oiseau (poulet, canard, canepetière, etc.) on remarque que le tissu lymphoïde est distribué sous forme de grandes zones séparées par des intervalles de pulpe contenant beaucoup de sang. Ces grandes zones de tissu lymphoïde répondent au tissu lymphoïde artériel des Mammifères, par conséquent, au corpuscule de Malpighi dont elles n'ont cependant pas l'aspect. Chez les jeunes animaux, elles sont très étendues et séparées par des travées de pulpe assez étroites; chez les adultes, la pulpe est plus abondante, les amas lymphoïdes moins étendus. Au centre de l'amas, on trouve l'artère avec ses

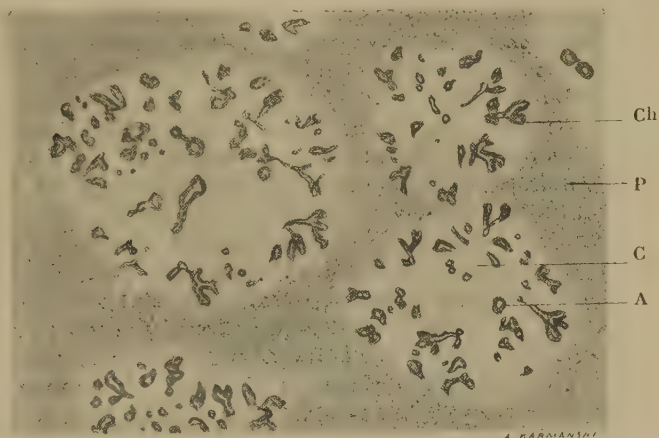


Fig. 546. — Rate de canepetière. Fixation par un mélange bichromate-sublimé. Coloration par la méthode de Mallory.

Corpuscules de Malpighi *C*, formant des zones plus claires; — *P*, pulpe; — *A*, artère du corpuscule; — *Ch*, capillaires à housse. 40 diam.

ramifications; en un point de bifurcation, existe un petit follicule, centre germinatif nodulaire dans lequel on observe des figures de caryocinèse et de pycnose. Au pourtour de chaque territoire lymphoïde, dans la pulpe, les branches artérielles terminales présentent les renflements fusiformes ou ovoïdes que nous avons décrits plus haut et qui sont ici très développés.

Le tissu lymphoïde de la pulpe est peu abondant et peu différencié; on n'y trouve pas de mégacaryocytes. Pendant une courte période de la vie embryonnaire, il s'y forme des leucocytes granuleux et des hématies. Chez les Oiseaux adultes, comme chez les Mammifères, le tissu lymphoïde splénique ne livre guère au sang veineux que des lymphocytes.

La structure de la rate des Reptiles ressemble beaucoup à celle que nous venons de décrire chez les Oiseaux. Chez les Vertébrés inférieurs (Batraciens et Poissons) l'architecture du tissu lymphoïde est beaucoup moins nette, parce que le tissu lymphoïde apparaît autour des veines comme autour des artères et que presque

(1) JOLLY, C. R. *Ass. des anatomistes*, 10<sup>e</sup> réunion, Marseille, 1908; — HOYER, *Morphologische Arbeiten* de SCHWALBE, III, 1893.

toujours les centres germinatifs manquent; les amas lymphoïdes plus serrés que l'on aperçoit de place en place n'ont donc pas toujours la valeur de corpuscules de Malpighi. Chez beaucoup de Poissons, les terminaisons artérielles présentent des renflements oviformes, souvent très développés, comme chez les Oiseaux (1). Le fait est visible chez les Téléostéens et chez les Sélaciens. La présence de ces renflements artériels terminaux donne des aspects assez caractéristiques; l'amas lymphoïde qu'entourent les corps ovoïdes provenant d'une branche artérielle correspond en somme au lobule de la rate des Oiseaux et, si l'on veut, au corpuscule de Malpighi. Mais le tissu lymphoïde périveineux se trouve, dans d'autres cas, assez confondu avec le tissu lymphoïde périartériel.

La terminaison des artères dans la pulpe n'est pas mieux connue chez les Vertébrés inférieurs que chez les Mammifères; il est probable que les artéριοles s'ouvrent dans des espaces qui ont la valeur de sinus veineux et non de simples interstices de la pulpe; en bien des points, ces espaces ne sont pas limités par un endothélium continu; les cellules qui les limitent se confondent avec les cellules conjonctives du réticulum, de sorte que les espaces veineux de la pulpe se trouvent en communication directe avec les interstices du tissu réticulé (2). Celui-ci contient des cellules et des fibrilles dont les propriétés et l'origine ne diffèrent pas de ce qu'elles sont chez les Mammifères.

Chez les Vertébrés inférieurs, la rate paraît capable de donner, pendant toute la vie, des globules rouges; c'est ce que l'on voit facilement surtout chez les Urodèles et les Sélaciens. Ces globules rouges se forment aux dépens de petites cellules lymphoïdes indifférentes. Celles-ci se transforment en une cellule particulière qui est un stade intermédiaire: c'est une cellule plus volumineuse, reconnaissable à son protoplasma plus réfringent, incolore ou à peine coloré, à son gros noyau, à réseau chromatique régulier et qui présente souvent des figures de mitose (érythroblaste). Ces éléments se forment dans la rate; mais habituellement leur évolution ultérieure, leur transformation en hématies elliptiques se fait dans les veines spléniques ou dans le sang de la circulation générale.

## DÉVELOPPEMENT ET HISTOGENÈSE

Chez les jeunes embryons de Vertébrés, le tube digestif est droit et il est relié à la paroi postérieure du corps par un mésentère dorsal dans toute son étendue et à la paroi antérieure par un mésentère ventral qui n'existe que jusqu'à l'ombilic. C'est dans le mésentère dorsal que se développe la rate, aux dépens du tissu mésenchymateux contenu dans ce méso.

**Développement.** — Le développement de la rate des Téléostéens nous est bien connu par les travaux de *Laguesse* chez la truite (3), dont les principaux résultats peuvent être appliqués à tous les Vertébrés.

(1) *POUCHET, J. de l'anatomie*, XVIII, 1882.

(2) *LAGUESSE, J. de l'anatomie*, 1890; *Traité d'anatomie* de POIRIER et CHARPY; *An. Anzeiger*, 1891, et *Bibliographie anatomique*, 1897; — *MIESCHER-RÜSCH, Archiv f. Anatomie*, 1881.

(3) *LAGUESSE, J. de l'anatomie et Th. sc.*, Paris, 1890.

La première ébauche de la rate de la truite commune apparaît peu de temps après la formation du pigment oculaire, chez des embryons de 10 à 12 millimètres et elle est contemporaine de la formation du bourgeon de la vessie natatoire et du pigment dans l'épiderme de la tête (stade M). L'ébauche splénique est intimement unie à la veine sous-intestinale. Ce vaisseau, dont nous avons déjà parlé à propos de la formation du sang chez les Poissons, peut être observé chez l'embryon vivant; on l'aperçoit, suivant la face ventrale de l'intestin; en avant, il passe par-dessus et pénètre dans le foie pour se ramifier sur le vitellus, dont il représente le vaisseau afférent, jouant le rôle d'artère. Au point où elle pénètre dans le foie, la veine sous-intestinale reçoit une veine sus-intestinale moins importante et devient la veine porte. C'est en ce point que se développe la rate, qui apparaît d'abord comme un épaississement de la paroi veineuse. On la voit nettement sur la jeune truite qui vient d'éclore.

Sur des coupes transversales de l'embryon (du stade M à l'éclosion) on aperçoit le mésentère dorsal reliant le tube digestif à la colonne vertébrale. Au niveau de son insertion à l'intestin, il est plus épais; en ce point, le mésenchyme péri-intestinal est plus abondant; en plus de l'ébauche pancréatique déjà formée, il contient la veine sous-intestinale; le tissu mésenchymateux épaissi qui l'entoure peut être considéré comme l'ébauche primitive de la rate.

Ces rapports ne tardent pas à se modifier. Quelques semaines après l'éclosion, chez des embryons de 20 à 25 millimètres environ, le tube digestif, par suite de son accroissement, s'incurve dans la région stomacale. Cette région subit aussi un mouvement de rotation sur son axe qui place l'estomac dans un plan transversal; la rate suit ce mouvement de rotation qui place sa tête à gauche et en arrière.

Aucune branche artérielle ne pénètre dans la rate avant l'éclosion ni pendant les jours qui suivent; la circulation de la rate est d'abord purement veineuse. C'est seulement assez tard, lorsque le tube digestif s'est incurvé et à un stade où la vésicule vitelline est près de disparaître qu'on voit se former de petites artères qui viennent de l'artère sus-intestinale et pénètrent dans l'ébauche splénique.

Chez les Sélaciens (1), la première ébauche de la rate apparaît assez tardivement et comme chez la truite, bien après le foie et le pancréas, au moment où l'estomac commence à se différencier. L'ébauche est reconnaissable chez des embryons d'*acanthias* de 20 à 25 millimètres. A ce moment, l'embryon, déjà bien formé n'est plus relié au sac vitellin que par un étroit pédicule qui contient le canal ombilical reliant l'intestin à la vésicule vitelline.

Sur des coupes transversales de l'embryon, on voit l'ébauche splénique apparaître, comme chez la truite, sous forme d'un renflement du mésenchyme péri-intestinal, immédiatement au côté gauche de l'insertion du mésentère, au contact de la veine sous-intestinale (devenue dorsale en ce point). L'éminence splénique fait de plus en plus saillie dans le coelome; elle s'éloigne alors progressivement de la veine sous-intestinale que la veine sus-intestinale finit par supplanter dans son rôle de veine principale de l'intestin. Ce sont aussi des rameaux de cette veine qui deviennent les veinules spléniques principales. Ces veinules s'anastomosent, forment un cercle complet et pendant quelque temps, la circulation est purement veineuse. Ce n'est que chez des embryons de 25 millimètres qu'on voit

(1) LAGUESSE, *J. de l'anatomie*, 1890.

pénétrer dans la rate de petites branches artérielles aortiques, qui s'anastomosent avec les veines.

Chez les Ganoïdes, le développement de la rate ne diffère pas de ce qu'il est chez les Téléostéens et les Sélaciens. L'ébauche splénique apparaît comme un épaississement du mésenchyme, au côté gauche de l'intestin, au contact de la veine sous-intestinale (1). Malgré les affirmations de quelques auteurs, ni l'endoderme, ni le pancréas, ni l'épithélium coelomique ne participent à sa formation (2). Il en est de même chez les Batraciens (3), chez les Reptiles et chez les Oiseaux (4), bien qu'ici on ait souvent attribué à l'endoderme intestinal et à l'ébauche dorsale du pancréas une participation à la formation de la rate (5). Celle-ci est d'origine purement mésenchymateuse, comme chez les Poissons. A la fin du 4<sup>e</sup> jour de l'incubation chez le poulet, au milieu du 5<sup>e</sup> jour chez le canard, on voit l'ébauche splénique apparaître dans le mésentère dorsal, au voisinage de l'ébauche dorsale du pancréas, sous forme d'un amas de cellules mésenchymateuses qui soulève l'épithélium coelomique et fait saillie dans la moitié gauche du corps.

Chez les Mammifères également, la rate est un organe purement mésenchymateux. Si quelques discussions subsistent encore, c'est sur la participation, assez douteuse du reste, de l'épithélium coelomique à sa formation; mais c'est là un point accessoire et dont l'importance est minime, étant donné les idées que nous avons aujourd'hui sur la signification de l'endothélium des séreuses. Chez tous les Vertébrés où elle existe en tant qu'organe, la rate se forme dans le mésentère dorsal, par transformation lymphoïde, *in situ*, du mésenchyme qui entoure les ramifications d'origine de la veine porte.

Chez l'homme (6), l'ébauche splénique apparaît chez des embryons de 10 millimètres environ, à la fin de la 5<sup>e</sup> semaine de la vie intra-utérine. A ce moment, l'estomac a subi un mouvement de rotation qui a porté sa grande courbure vers la gauche. La formation de la rate dans le mésentère dorsal est, chez l'homme, contemporaine des premières transformations qui apparaissent dans le tube digestif primitivement droit de l'embryon. Elle suit de près le mouvement de rotation de l'estomac et la formation de la courbure duodénale; elle précède l'apparition des autres courbures intestinales et la formation du grand épiploon. Il est probable que ces phénomènes entrent en jeu dans les cas, assez rares du reste, où l'ébauche primitive s'est fragmentée et disséminée pour former de multiples petites rates. On comprend comment les fragments de l'ébauche peuvent être entraînés dans le grand épiploon qui est une dépendance du mésogastre dorsal.

(1) PIPER, *Archiv f. Anatomie*, 1902 et 1903; — NICOLAS, *Archives de biologie*, XX, 1904; — NEUMAYER, *C. R. Ass. des anatomistes*, Toulouse, 1904.

(2) Les Cyclostomes ne possèdent pas de véritable rate; mais on peut considérer chez eux, comme représentant la rate, le tissu lymphoïde de la valvule spirale, disposé autour des sinus veineux. Chez les Dipnoïques (protoplère), le tissu lymphoïde qui représente la rate est compris, avec le pancréas, dans l'épaisseur même de la paroi intestinale (LAGESSE, *S. de Biologie*, 1830). La rate se forme aux dépens du mésenchyme de la paroi intestinale. (Voir aussi MAURER, *Morph. Jahrbuch*, XVI, 1891, p. 203, et SOBOTTA, *Milz in Handbuch der Anatomie* de BARDELEBEN, Iéna, 1913.)

(3) KOLLMANN, *Archiv f. Anatomie*, 1900.

(4) TONKOFF, *Archiv f. Anatomie*, LVI, 1900; — HOCHSTETTER, *Hertwig's Handbuch der vergl. u. exp. Entwicklungslehre*, III, 1906.

(5) MAURER, *Morph. Jahrbuch*, XVI, 1890; — WOIT, *An. Hefte*, IX, 1897; — CHORONSHITZKY, *An. Hefte*, XIII, 1900.

(6) PHISALIX, *Archives de zool. exp.*, 1888; — TONKOFF, *Archiv f. An.*, LVI, 1900; — SABIN, *Handbuch der Entwicklungsgeschichte des Menschen* de KEIBEL et MALL, II.



**Rates accessoires et rates multiples.** — La question des rates accessoires et des rates multiples est en effet intimement liée à celle du développement. Les rates accessoires sont très fréquentes chez l'homme et chez beaucoup de mammifères. Certaines de ces rates peuvent être considérées comme résultant d'une lobulation exagérée. Dans certains cas, la rate se trouve fragmentée en un petit nombre de rates dont l'ensemble équivaut à la masse de l'organe normal. Enfin, la fragmentation et la dissémination précoce de l'ébauche splénique permettent d'expliquer les cas où l'on a trouvé un nombre considérable de petites rates répandues dans tout le péritoine. Ces faits, très fréquents chez certaines espèces de Sélaciens (1), existent aussi chez les Mammifères (2). Chez l'homme, ils sont absolument exceptionnels ; mais il existe plusieurs observations authentiques où le nombre de ces rates atteignait plusieurs centaines (3). Ces petites rates multiples ont une tendance à disparaître et on y a parfois mis en évidence des phénomènes de nécrose avec apparition de cristaux de Charcot. Dans ces cas, la rate principale existe en général, mais elle est presque toujours modifiée ou atrophiée. On peut supposer que des troubles du développement, lors de la formation des feuilletés péritonéaux, ont influencé ou même provoqué la dissémination de l'ébauche splénique. C'est ce qui permet de comprendre que des rates accessoires ont pu être rencontrées en des points très éloignés, jusque dans le petit bassin, et même jusque dans les bourses (4).

**Histogenèse.** — De l'étude du développement, il résulte que la rate est un organe purement mésenchymateux ; ni l'endoderme intestinal, ni l'ébauche pancréatique ne prennent part à sa formation. La participation possible, mais peu probable de l'épithélium cœlomique est en tout cas accessoire et elle ne modifie pas ces conclusions puisque l'endothélium péritonéal est formé par des cellules conjonctives. L'ébauche splénique se forme sur le parcours du sang veineux qui va de l'intestin au foie. Elle est d'abord représentée par un tissu mésenchymateux plus dense intermédiaire à des veinules d'origine de la veine porte. Cette structure si simple est compliquée par la transformation du mésenchyme primitif en cellules lymphoïdes et en tissu réticulé, par la pénétration des artères et la formation de la gaine lymphoïde périartérielle.

C'est au moment de l'éclosion, chez la truite, que se fait la diffé-

(1) LAGUESSE, *J. de l'anatomie*, XXVI, 1890.

(2) TIZZONI, *Archives italiennes de biologie*, I, 1882 ; — MEYER, *An. Record*, 1914 et *J. of exp. Zoology*, XVI, 1914 ; — NICOLLE et LEBAILLY, *S. de Biologie*, 9 mars 1918.

(3) ALBRECHT, *Ziegler's Beiträge*, XX, 1896 ; — TEDESCHI, *J. de physiologie*, I, 1899 ; — SCHILLING, *Virchow's Archiv*, CLXXXVIII, 1907 ; — JOLLY, *Bull. de l'Ass. fr. pour l'étude du cancer*, VIII, juin 1919.

(4) SNEATH, *J. of Anatomy and Physiology*, XLVII, 1913. Les rapports originels de contiguïté entre la glande génitale et la rate permettent de comprendre une pareille anomalie. La proximité de l'ébauche pancréatique permet aussi de comprendre que des rates accessoires aient pu être rencontrées dans le pancréas. Le fait n'est pas rare chez les Ophidiens, où la rate et le pancréas restent étroitement accolés pendant toute la vie. (LAGUESSE, *Archives d'an. micr.*, IV, 1901.)

renciation du tissu splénique : un certain nombre des cellules mésenchymateuses se libèrent des cellules voisines, deviennent globuleuses et se transforment *in situ* en cellules lymphoïdes ; les autres cellules, unies par leurs prolongements, forment un réseau qui sert de charpente aux lymphocytes. Ces cellules du réticulum se confondent en certains points avec les cellules de la paroi veineuse qui ne forment pas partout un endothélium bien limité. La transformation des cellules conjonctives embryonnaires en cellules lymphoïdes est très active dans les deux semaines qui suivent l'éclosion. Les mêmes faits se voient chez les Sélaciens. Le réticulum définitif apparaît ; les prolongements du réseau cellulaire primitif se modifient sur place ; ils prennent un aspect plus homogène, plus réfringent tandis qu'un grand nombre de noyaux disparaissent. Ils se sont transformés *in situ* en des fibrilles spéciales qui se gonflent pas par les acides dilués et ne donnent pas de gélatine par la coction (1). Les artères apparaissent ensuite et les housses des artérioles terminales se montrent plus tard encore ; elles se forment par condensation du tissu de soutien autour du vaisseau.

La différenciation du tissu lymphoïde a été suivie chez les Oiseaux, les Reptiles et les Mammifères (2).

Chez l'embryon du poulet du 5<sup>e</sup> au 8<sup>e</sup> jour de l'incubation, l'ébauche splénique est formée par un tissu mésenchymateux homogène assez serré, troué de vaisseaux veineux et ne possédant pas encore d'artères. La première différenciation qu'on aperçoit dans ce tissu apparaît vers le 10<sup>e</sup> jour. Un certain nombre de cellules se transforment en éléments lymphoïdes assez volumineux, à contours arrondis, à protoplasma fortement basophile, à noyau volumineux, riche en suc nucléaire, contenant un gros nucléole central. Ces cellules se forment surtout au voisinage des veines, au contact du sang ; on en voit dans la lumière vasculaire. A ce moment, et pendant les jours qui suivent, la paroi des extrémités veineuses est à peine différenciée ; leur lumière semble creusée dans le tissu splénique, sans qu'on puisse distinguer exactement partout un endothélium différencié du tissu sous-jacent. Il est donc probable que, comme chez les Poissons, la paroi veineuse propre est incomplète et formée par places par le tissu splénique lui-même.

Au 12<sup>e</sup> jour, la formation des cellules lymphoïdes primitives ou

(1) LAGUESSE, L. c., *J. de l'anatomie*, 1890.

(2) JOLLY et ROSSELLO, *S. de Biologie*, 9 janvier 1909 ; — JOLLY, *S. de Biologie*, 25 février 1911 ; — DANTSCHAKOFF, *Archiv f. mikr. An.*, LXXXVII, 1916, et *The American Journal of Anatomy*, XX, 1916.

germinatives est plus marquée. Ces éléments se multiplient activement par mitose. Ils ne sont, du reste, pas spéciaux à la rate, et on les trouve à ce stade et plus tard, en différents points du tissu conjonctif où ils ont le même aspect. Ce sont les cellules-mères de leucocytes plus différenciés; elles forment surtout des lymphocytes, dont elles représentent simplement une forme

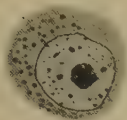


FIG. 548. — Embryon de poulet du 14<sup>e</sup> jour. Rate. Fixation bi-chromate - formol. Coloration éosine - orangé-toluidine. Cellule germinative dans le protoplasma de laquelle apparaissent de fines granulations acidophiles. 1.500 diam.

apte à de rapides multiplications; mais elles peuvent aussi former à ce

stade des leucocytes granuleux. Déjà au 12<sup>e</sup> jour, en effet, on peut observer l'apparition de granulations acidophiles dans l'intérieur de quelques cellules et tous les stades de transition jusqu'à la formation d'une cellule à

gros noyau ovale vésiculeux à protoplasma bourré de granulations acidophiles rondes et tout à fait semblable à certains myélocytes (1). Ce phénomène, discret

au 12<sup>e</sup> jour, s'accroît les jours suivants et il acquiert, vers le 16<sup>e</sup> et le 17<sup>e</sup> jour, une intensité remarquable. L'existence de tous les stades entre une cellule lymphoïde ne contenant que quelques granulations et une cellule qui en est bourrée, la présence de nombreuses mitoses de cellules granuleuses, les stades de passage entre les splénocytes granuleux et de véritables leucocytes acidophiles, à noyau polymorphe et à granulations bacilliformes, semblables à ceux du sang, sont des faits qui montrent bien que la rate, à cette période de son développement



FIG. 547. — Embryon de poulet du 14<sup>e</sup> jour. Coupe de la rate. Groupe de cellules contiguës montrant le passage d'un lymphoblaste aux leucocytes granuleux.

L, cellule lymphoïde germinale (lymphoblaste) dont le protoplasma contient déjà de très fines granulations; — Lgr, lymphoblaste contenant des granulations éosinophiles; au-dessous de lui formes de transition: le noyau s'incurve et devient bilobé. 1.500 diam.



FIG. 549. — Embryon de poulet du 16<sup>e</sup> jour. Rate. Mitose d'une cellule à grains éosinophiles. 1.500 diam.

(1) La granulation apparaît dans un protoplasma basophile; comme dans la moelle osseuse, elle est d'abord petite, arrondie, et a des réactions amphophiles. Elle devient ensuite franchement acidophile, puis se transforme en granulation cristalloïde. Pendant cette évolution, ses réactions et sa solubilité changent. D'après KOLLMANN (*S. de Biologie*, 20 avril 1912), dans les jeunes stades, elle prend le vert de méthyle et serait formée de nucléo-protéides; dans les stades plus avancés, elle donnerait la réaction de Millon et serait formée d'albumines.

(période où la moelle osseuse ne fonctionne pas encore) fabrique des leucocytes granuleux.

Du 18<sup>e</sup> au 21<sup>e</sup> jour de l'incubation, le phénomène diminue d'intensité; il décroît assez vite pendant la première semaine qui suit l'éclosion. Au 8<sup>e</sup> jour de la vie extra-ovulaire, on observe encore dans la rate du poulet des leucocytes éosinophiles; mais ce sont surtout des leucocytes semblables à ceux du sang. Le rôle de la rate dans la formation des leucocytes granuleux semble terminé. A ce moment, la moelle osseuse a pris un développement considérable et suffit à cette tâche.

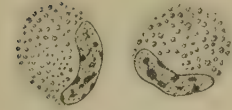


FIG. 550. — Embryon de canard du 23<sup>e</sup> jour. Rate. Cellules lymphoïdes à granulations éosinophiles. Transformation du noyau arrondi en noyau bilobé. Formes intermédiaires. 1.500 diam.

La formation des globules rouges se voit aussi avec facilité dans la rate de l'embryon du poulet. A peine commencée au 12<sup>e</sup> jour de l'incubation, elle est à son maximum au 14<sup>e</sup>, 15<sup>e</sup> jour. Elle se manifeste par la présence de formes embryonnaires d'hématies, arrondies, contenant peu d'hémoglobine, à noyau sphérique, qui présentent des phénomènes de mitose en nombre souvent considérable. On trouve ces *érythroblastes* groupés dans la lumière des petites veines; ils semblent pouvoir se former directement aux dépens des cellules lymphoïdes germinatives et présentent tous les stades intermédiaires jusqu'à l'hématie ovale complètement différenciée. A aucun moment, on ne voit apparaître de mégacaryocytes. Des faits analogues peuvent être observés chez l'embryon de canard, mais ils sont beaucoup moins nets que chez le poulet.

La première circulation de la rate embryonnaire des Oiseaux est purement veineuse, comme chez les Poissons. Les artères pénètrent secondairement dans les portions de tissu splénique dont la transformation lymphoïde n'est pas encore faite et qui apparaissent comme des zones plus claires; ce tissu de charpente, compact, se condense autour des terminaisons artérielles

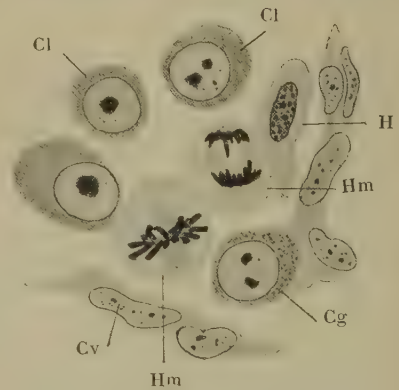


FIG. 551. — Embryon de poulet du 14<sup>e</sup> jour. Coupe de la rate.

Cl, cellules lymphoïdes germinatives; — Cg, cellule lymphoïde germinative dans le protoplasme de laquelle apparaissent de fines granulations acidophiles; — H, hématie; — Hm, jeunes hématies en division; — Cv, cellule vasculaire. 1.500 diam.



pour former les housses ; puis le tissu lymphoïde périartériel apparaît et se forme sur place.

Chez les embryons de Mammifère, l'ébauche splénique primitive est constituée aussi par un tissu mésenchymateux périveineux ; c'est une sorte d'angiome veineux. Le mésenchyme devient vite plus dense, et on n'y reconnaît plus le réseau primitif de cellules étoilées. Chez un embryon de rat de 16 millimètres, ce tissu est formé par de grosses cellules à noyau vésiculeux, ova-

laire, dont le protoplasme, sans affinité pour les couleurs basiques, est plus ou moins confondu avec celui des cellules voisines en une masse d'apparence plasmodiale. Ces cellules spléniques primitives pré-

sentent de nombreuses mitoses. Chez des embryons de 22 millimètres une différenciation apparaît : un certain nombre de cellules spléniques primitives, qui représentent les cellules mésenchymateuses de l'ébauche, se transforment en grosses cellules lymphoïdes à protoplasma basophile semblables à celles que nous avons décrites plus haut chez le poulet, et qui présentent aussi ordinairement un gros nucléole dans leur noyau et de nom-

breuses figures de division indirecte. Chez des embryons de 30 millimètres, les cellules lymphoïdes sont devenues beaucoup plus nombreuses ; on commence aussi à apercevoir des mégacaryocytes, encore rares, formés aux dépens des cellules spléniques primitives, des cellules à noyau arrondi et à grains colorés en rouge vif par la toluidine et répondant par conséquent à des mastzelles ou cellules d'Ehrlich.

C'est entre le stade de 30 millimètres et le stade de 38 millimètres, ce dernier correspondant à l'époque de la naissance, que commencent à apparaître les agglomérations cellulaires constituant les corpuscules de Malpighi. Chez le rat, à la naissance, les corpuscules existent déjà, mais ils sont peu développés ; ils apparaissent comme une gaine lym-

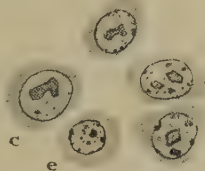


FIG. 552. — Embryon de poulet du 16<sup>e</sup> jour. Formation d'érythroblastes aux dépens de cellules lymphoïdes indifférentes.

C, cellule lymphoïde indifférente ; — E, érythroblaste 1.500 diam.

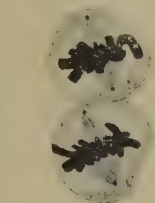


FIG. 553. — Embryon de poulet du 14<sup>e</sup> jour. Rate. Bichromate-formol. Hématoxyline au fer. Deux hémalies en mitose. Le fuseau et les centrosomes sont très apparents. 1.500 diam.

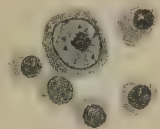


FIG. 554. — Rat nouveau-né. Coupe de la rate. Cellule lymphoïde germinative entourée de cinq normoblastes. 1.200 diam.

phoïde périartérielle encore continue qui accompagne les branches artérielles les plus importantes au niveau du hile et qui se poursuit plus ou moins loin. Sur les coupes transversales de l'artère, cette gaine n'atteint pas plus de deux ou trois fois le diamètre du vaisseau. Elle est déjà plus développée au 8<sup>e</sup> jour. A ce stade, on observe, dans la pulpe, des cellules à gros noyau ovalaire, à protoplasme contenant des grains acidophiles et semblables aux myélocytes éosinophiles; ils sont plus nombreux au 15<sup>e</sup> jour et ils présentent des mitoses; il s'agit donc bien d'une formation sur place.

A côté d'eux, on trouve dans la pulpe, en nombre beaucoup plus considérable, des globules rouges nucléés montrant tous leurs stades d'évolution et présentant des mitoses. Ils se forment directement aux dépens de cellules lymphoïdes indifférentes; les formes incomplètement évoluées, peu riches en hémoglobine sont en général assez volumineuses; elles présentent de nombreuses mitoses et subissent les transformations évolutives que nous avons étudiées dans la moelle osseuse. La fabrication des cellules éosinophiles cesse assez vite, celle des hématies nucléées se poursuit plus longtemps. Chez la plupart des Mammifères nouveau-nés, chez le fœtus humain dans la dernière période de la vie intra-utérine et au moment de la naissance, les hématies nucléées peuvent être mises en évidence dans la rate.

Au moment de la naissance, chez la plupart des Mammifères et chez l'homme, les corpuscules de Malpighi ne sont qu'ébauchés, les centres germinatifs n'existent pas. La rate n'acquiert sa structure définitive que dans les premiers mois de la vie. Le mode de formation des sinus veineux à paroi grillagée est mal connu; on ignore l'époque exacte d'apparition des fibres circulaires et des fibres endothéliales.

**Involution.** — La rate subit avec l'âge une atrophie qui se manifeste par la raréfaction de son tissu lymphoïde; chez les sujets âgés, les cordons de la pulpe et les corpuscules de Malpighi sont moins développés que chez les individus jeunes. Le tissu conjonctif prend la place du tissu lymphoïde et l'atrophie scléreuse est le dernier terme de cette involution (1). Bien des causes pathologiques s'ajoutent à l'involution physiologique pour produire, chez le vieillard, une sclérose véritable, caractérisée par l'épaississement de la capsule, des travées et de la charpente conjonctive. La raréfaction du tissu lymphoïde peut être observée aussi dans les états cachectiques; mais

(1) PILLIET, *Archives de méd. exp.*, V, 1893.

les faits cliniques sont en général complexes. Dans l'inanition expérimentale, chez les Mammifères et les Oiseaux, on obtient une atrophie qui pour une diminution de poids du corps de 25 à 30 p. 100 est de 40 à 60 p. 100 (1). Au microscope, le tissu lymphoïde paraît moins abondant; les lymphocytes sont raréfiés et présentent des signes de pycnose. Le fait est particulièrement visible dans les cordons de la pulpe, chez le cobaye. Les corpuscules de Malpighi subsistent, mais sont diminués de volume. Ces lésions sont du même ordre que celles qu'on observe dans le tissu lymphoïde en général; elles sont beaucoup moins accusées que dans le thymus; elles ne sont pas définitives; par la renutrition, la rate se repeuple assez vite en lymphocytes, provenant de la multiplication des éléments survivants. Ces phénomènes, chez le cobaye, s'accompagnent souvent de l'apparition en grand nombre, de globules rouges nucléés.

Une involution du même genre, caractérisée par la raréfaction du tissu lymphoïde, peut être produite par l'action des rayons X et des rayons  $\gamma$  du radium. Comme pour les organes lymphoïdes, en général, l'effet produit est très rapide et se manifeste par la diminution de volume des cordons lymphoïdes, la raréfaction des lymphocytes et la présence de nombreuses figures de nécrose nucléaire. Dans les cas où l'action des rayons a été très énergique, on peut voir apparaître dans le sang des leucocytes dont le noyau est en pycnose (2).

**Régénération. Greffe** — Un certain nombre d'auteurs ont admis la possibilité de la régénération de la rate après la splénectomie. Mais les faits publiés jusqu'ici ne sont pas suffisants pour entraîner la conviction. Un certain nombre d'entre eux semblent pouvoir s'expliquer par

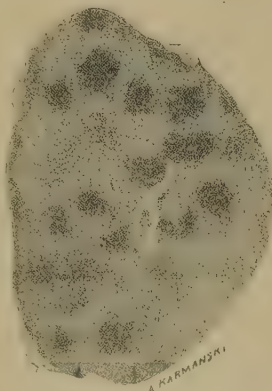


Fig. 555.

FIG. 555. — Rate de grenouille rousse témoin. Coupe transversale. 28 diam.

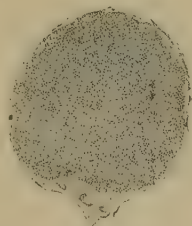


Fig. 556

FIG. 556. — Grenouille de même espèce et de même taille capturée dans les mêmes conditions et sacrifiée après un jeûne de 3 mois. Coupe transversale de la rate. 28 diam.

(1) JOLLY et LEVIN, *S. de Biologie*, 25 mai 1912.

(2) Voir ch. XVII.

l'existence de rates surnuméraires préexistantes (1). D'autres paraissent se rapporter à des opérations incomplètes à la suite desquelles le tissu lymphoïde laissé au niveau du pédicule a été capable de se développer ultérieurement et de régénérer partiellement l'organe (2). Dans certains cas, on trouve, à la place de la rate principale, plusieurs rates minuscules qui peuvent être le résultat de la greffe de fragments pendant l'opération. Il est en effet, assez facile d'obtenir, chez les animaux, la greffe de petits fragments de rate qui, introduits dans la cavité abdominale, se fixent sur le péritoine (3). Mais ces petites rates ont tendance à disparaître assez vite (4), comme les greffons de ganglions et de moelle osseuse.

Des fragments de rate de poulet adulte peuvent être greffés sur l'allantoïde de l'embryon de poulet. Dans le greffon se forment, comme dans la rate de l'embryon, des leucocytes granuleux et des globules rouges. La présence du tissu greffé donne lieu à l'apparition de foyers hémopoïétiques dans le tissu mésenchymateux de l'allantoïde. Enfin, la greffe semble aussi exciter le développement et l'activité de la rate du porteur (5).

## HISTO-PHYSIOLOGIE

**Fonction hématoïétique de la rate.** — La fonction hématoïétique de la rate est la mieux connue. Il faut distinguer, à ce sujet, la rate de l'embryon et la rate de l'animal complètement développé. Chez beaucoup de Vertébrés, particulièrement chez les Mammifères et les Oiseaux, les différents organes hématoïétiques entrent successivement en jeu pour fabriquer le sang. Ce rôle appartient d'abord à l'aire vasculaire, puis au foie, chez les Mammifères; puis apparaissent successivement la rate et la moelle osseuse. La rate précède donc en général la moelle osseuse dans son rôle formateur de cellules sanguines. Pendant une certaine période de la vie embryonnaire,

(1) TIZZONI, *Archives italiennes de biologie*, I, 1882; III et IV, 1883; — GRIFFINI et TIZZONI, *Archives italiennes de biologie*, 1883; — FOA, *Archives italiennes de biologie*, IV, 1883.

(2) LAUDENBACH, *Virchow's Archiv*, CXLI, 1895; — DAIBER, *Jenaische Zeitschrift*, XLII, 1907; — CERESOLE, *Ziegler's Beiträge*, XVII, 1895.

(3) STUBENRAUCH, *Zentralblatt f. Chir.*, II, 1912; JOLLY, *Bull. Ass. fr. pour l'étude du cancer*, VIII, 1919. D'après les résultats de ces expériences, on pourrait se demander si des troubles extérieurs, des traumatismes pendant la gestation, ne pourraient exercer leur influence sur la fragmentation et la dissémination de l'ébauche splénique pour former des rates accessoires multiples. Cependant, jusqu'ici, dans les faits connus, rien ne justifie cette hypothèse.

(4) LÜDKE, *Münchener med. Woch.*, 1909; — SOPER, *Zeitschrift f. exp. Path.*, XVI, 1914.

(5) DANTSCHAKOFF, *The Am. Journal of Anatomy*, XX, 1916 et XXIV, 1918.



variable suivant les espèces, la rate, moins exclusive qu'elle ne le sera plus tard, fabrique des éléments dont la source se trouve plus tard à peu près uniquement dans la moelle. C'est ainsi que chez le poulet, du 12<sup>e</sup> au 21<sup>e</sup> jour de l'incubation, la rate fabrique, en plus des lymphocytes, des leucocytes à granulations acidophiles et des globules rouges nucléés, dont les stades d'évolution et les figures de multiplication sont faciles à voir. Des faits analogues peuvent être observés chez les Mammifères. Chez la plupart d'entre eux, la formation des leucocytes granuleux dans la rate, même chez l'embryon, est toujours peu accentuée, tandis que la formation des globules rouges nucléés est intense. Chez les fœtus à terme de chien, chat, cobaye, rat, souris, lapin, etc., et les animaux nouveau-nés, ces éléments existent en grand nombre dans la pulpe : ils montrent tous les stades d'évolution, depuis une cellule lymphoïde incolore jusqu'aux petites cellules hémoglobiques à noyau condensé (normoblastes) en passant par les formes intermédiaires, à noyau volumineux, à cytoplasme peu coloré (mégalo blastes). La présence de ces stades évolutifs et de leurs figures de multiplication est bien la preuve que ces éléments se forment sur place. Ces faits sont constants dans la rate, tandis qu'ils sont rares, exceptionnels, dans les ganglions. Le tissu hémopoïétique de la rate paraît donc intermédiaire à celui des ganglions et à celui de la moelle. Ces trois sortes d'organes nous offrent des types de plus en plus perfectionnés et différenciés de tissu lymphoïde. Ces différentes constatations sont importantes au point de vue théorique, parce qu'elles nous montrent la parenté des tissus hémopoïétiques, construits, suivant l'expression de *Dominici*, sur le même plan de structure. En fait, le rôle de la rate, dans la fabrication des leucocytes granuleux et même dans la fabrication des hématies n'atteint presque jamais, comme importance, celui de la moelle osseuse complètement formée. Assez rapidement, à la suite du développement pris par les gaines lymphoïdes artérielles, le tissu lymphoïde pur prédomine et la rate ne fabrique plus à peu près que des lymphocytes. Ce stade survient vers le 8<sup>e</sup> jour après l'éclosion chez le poulet et le canard, vers le 2<sup>e</sup> mois de la vie chez le plus grand nombre des Mammifères (1). Chez l'homme, la formation des globules rouges nucléés peut être constatée encore dans la rate du nouveau-né ; cette fonction s'épuise en général pendant la première année et elle reste accessoire ; mais elle réapparaît facilement sous l'influence

(1) La formation des globules rouges nucléés persiste dans la rate, à l'état physiologique, chez l'adulte, chez quelques espèces, comme le rat et la souris.

de causes d'irritation diverses, hémorragies, maladies, etc. Chez les Vertébrés inférieurs, les cellules lymphoïdes de la rate gardent plus longtemps le pouvoir de fabriquer de jeunes hématies arrondies, à gros noyau, pauvres en pigment sanguin et capables de se multiplier par mitoses. Ces érythroblastes, particulièrement visibles dans les veines de la rate des Sélaciens et des Urodèles, se transforment, dans le sang de la circulation générale, en hématies elliptiques.

Chez l'individu adulte, chez l'homme et chez la plupart des Mammifères, la rate ne fabrique plus, à l'état normal, d'hématies et de leucocytes granuleux. Il existe cependant quelques espèces (taupe, hérisson), dans la rate desquelles on peut observer, à l'état physiologique, la formation de leucocytes granuleux avec tous les stades de leur évolution (1). On peut faire apparaître ces éléments, ainsi que les globules rouges nucléés, dans la rate des animaux adultes qui n'en contiennent habituellement pas : l'expérience est facile à réaliser chez le lapin et chez le cobaye, par les hémorragies répétées, la réalimentation à la suite du jeûne, l'inoculation à petites doses de poisons du sang, etc. Ce qu'on obtient surtout ici, et très facilement chez le cobaye, c'est la réapparition des globules rouges nucléés, formés sur place par mitose et différenciation. Cependant, *Dominici* (2) a montré, chez le lapin, la possibilité d'obtenir, dans la rate, par des hémorragies répétées, par l'inoculation de cultures microbiennes vivantes ou de toxines, l'apparition de foyers de leucocytes granuleux.

**Examen comparatif du sang de l'artère et de la veine spléniques.** — Les faits que nous venons de rapporter sont les plus probants que nous possédions pour affirmer le rôle hémopoïétique de la rate. Ces constatations microscopiques précises, stades d'évolution et figures de multiplication, ne laissent place à aucun doute. A une époque où la technique histologique ne permettait pas de faire facilement ces observations, un certain nombre d'auteurs ont cherché à prouver le rôle hémopoïétique de la rate en étudiant comparativement le sang de l'artère et de la veine splénique. Par l'examen morphologique et par la numération, ils espéraient, de cette façon, constater des diffé-

(1) MOREL et SOULIÉ, *C. R. Ass. des anatomistes*, Toulouse, 1904. Ces phénomènes sont plus faciles à voir chez la taupe que chez le hérisson, et surtout chez des animaux capturés en été. D'une manière générale, les Insectivores et les Chiroptères ont une rate très développée.

(2) DOMINICI, *XIII<sup>e</sup> Congrès int. de médecine*, Paris, 1900; *C. R. de la Section d'an. path.* Certaines observations (voir ch. VIII) permettent de supposer que la rate prend part à la formation des globulins,

rences probantes. Dans leurs expériences minutieuses, *Malassez* et *Picard* (1) ont presque toujours trouvé plus de globules rouges et d'hémoglobine dans le sang veineux splénique que dans le sang de l'artère. Mais ces différences sont faibles et elles peuvent s'expliquer facilement par la stase. Il en est de même pour l'augmentation, inconstante, du nombre des leucocytes. Des augmentations supérieures à celles qui sont imputables aux causes d'erreur et à la stase supposeraient du reste une fonction continue et formidable, bien supérieure à celle que nous pouvons attribuer raisonnablement à l'organe. La méthode est incertaine et doit être laissée de côté. L'observation microscopique de globules rouges nucléés dans le sang veineux splénique est une constatation plus sûre (2); mais il est plus simple d'observer ces éléments sur des coupes de la rate, d'autant plus que les espèces animales chez lesquelles ont été faites ces expériences ont, comme le porc, des globules rouges nucléés dans le sang de la circulation générale.

**Ablation de la rate. Modifications du sang. Hyperplasies compensatrices.** — On a cherché à prouver le rôle de la rate dans l'hématopoïèse, en étudiant les modifications qui surviennent dans le sang et dans les autres organes hémopoïétiques, à la suite de la splénectomie. L'ablation de la rate est une opération assez facile à réaliser chez la plupart des animaux. Lorsqu'elle est faite dans des conditions convenables, elle n'a en général pas de suites graves (3). L'amaigrissement et les troubles profonds qui ont été observés parfois chez les animaux paraissent exceptionnels. Chez l'homme, on a eu l'occasion d'enlever la rate, non seulement dans des cas de tumeur, mais à la suite de traumatismes ayant lésé cet organe; certaines de ces observations ont la valeur de véritables expériences.

L'augmentation du nombre des leucocytes a été observée souvent après la splénectomie; cette leucocytose passagère est en rapport avec le traumatisme opératoire ou l'infection. Il s'agit en général d'une leucocytose polynucléaire. Les diminutions de nombre qui ont été parfois signalées n'ont probablement pas la signification qui leur a été accordée. Il faut attacher plus d'importance aux lymphocytoses et éosinophilies modérées qui ont été souvent constatées, chez l'animal et chez l'homme (4) et qui peuvent être considérées comme des

(1) MALASSEZ et PICARD, *C. R. de l'Ac. des sciences*, 1874, 1875, 1876; *C. R. de la S. de Biologie*, 1874, 1875, 1876, 1878; — LAUDENBACH, *Archives de Physiologie*, 1896.

(2) NEUMANN, *Archiv der Heilkunde*, XV, 1874; — FREYER, *In. Diss. Königsberg*, 1872.

(3) Chez le cobaye et chez le rat, elle n'est pas absolument inoffensive.

(4) HARTMANN et VAQUEZ, *S. de Biologie*, 30 janvier et 5 juin 1897; — EHRLICH et LAZARUS, *Die Anämie, Specielle Path. de NOTHNAGEL*; — GABBI, *Ziegler's Beiträge*, XIX, 1896.

phénomènes de suppléance provenant de la moelle osseuse et des ganglions.

Du côté des hématies, on a observé souvent un abaissement du nombre, en général peu durable et qui s'accompagne d'une diminution de l'hémoglobine, en général parallèle (1). La grandeur de ce phénomène est très variable, et il n'est pas absolument constant. Il n'est pas certain qu'il corresponde entièrement au fait que l'organisme est privé des globules rouges qui lui arrivaient de la rate. Cette perte est en tout cas assez facilement compensée par les autres tissus hématopoiétiques. La résistance globulaire est en général normale.

L'apparition de globules rouges nucléés et assez souvent, d'hématies portant des restes nucléaires chromatiques, chez les animaux auxquels on a enlevé la rate (2), peut être considérée comme l'indice d'une réaction de suppléance de la moelle osseuse. On a cherché à mettre en évidence ces phénomènes compensateurs par l'examen direct des autres organes hématopoiétiques. L'hypertrophie des ganglions lymphatiques a été signalée quelquefois (3). C'est un phénomène inconstant (4). Il en est de même de l'hyperplasie compensatrice de la moelle osseuse qui est plus difficile à mettre en évidence. Enfin on a observé quelquefois que les animaux dératés supportaient moins bien les hémorragies et que leur sang se réparait moins vite. Toutes ces constatations faites après la splénectomie sont inconstantes et sujettes à interprétation; elles sont assurément moins probantes que les observations microscopiques directes. Elles sont d'autant moins évidentes que le tissu lymphoïde de la rate est peu différencié chez l'adulte et qu'il est facilement compensé par le reste du tissu lymphoïde qui existe dans l'organisme; c'est pourquoi les résultats physiologiques de la splénectomie sont beaucoup moins concluants que d'autres suppressions d'organes.

**Circulation de la rate. Rôle de filtre. Transformation du pigment sanguin.** — Quelle que soit exactement la manière dont on con-

(1) MALASSEZ, *Gaz. méd. de Paris*, 1878; — LOCKHART-GIBSON, *J. of Anatomy and Physiology*, XX, 1885; — EMÉLIANOW, *Arch. des sc. biol. de Saint-Petersbourg*, 1893; — VULPIUS, *Beiträge z. klin. Chir.*, XI, 1894; — LAUDENBACH, *Archives de physiologie*, 1896; — NICOLAS et DUMOULIN, *J. de physiologie et de path. gén.*, 1903; — VANVERTS, *Th. Paris*, 1897; — DUMOULIN, Thèse Lyon, 1904.

(2) KARLBAUM, *Folia hæmatologica*, XX, 1916.

(3) KURLOFF in EHRLICH et LAZARUS, *l. c.*, p. 56; — FREYTAG, *Pflüger's Archiv f. d. ges. Phys.*, CXXII, 1908; — FREIBERG, *In. Diss. Dorpat*, 1892.

(4) CERESOLE, *Ziegler's Beiträge*, XVII, 1895.



çoive les rapports des vaisseaux de la rate avec le tissu lymphoïde de la pulpe, il est certain que les globules rouges contenus dans le sang des vaisseaux passent directement dans ce tissu et qu'inversement les cellules lymphoïdes qui sont contenues dans les cordons arrivent dans le sang veineux. Les figures de diapédèse des lymphocytes sont très faciles à démontrer sur les coupes de la rate. Le tissu de la pulpe, qui peut être considéré comme un tissu caverneux de nature spéciale, se congestionne d'autant plus facilement que les sinus veineux n'ont pas de paroi musculaire contractile ; d'où l'importance des fibres musculaires lisses qui existent dans la capsule et surtout dans les travées. Ces

faisceaux musculaires, très puissants chez certains animaux et dont l'action est très facile à voir, par exemple sur une rate de chien qui vient d'être enlevée, expriment l'organe comme une éponge serrée dans la main. Le renforcement terminal de la paroi des artères et les orifices des sinus veineux sont des dispositions en rapport avec la structure spéciale de ce tissu caverneux. On comprend par suite la rapidité avec laquelle la rate se congestionne et change de volume. Cette stase sanguine explique aussi que la rate agisse comme un filtre sur le sang, exactement comme les ganglions jouent le rôle d'un filtre placé sur la circulation de la lymphe. Les exemples sont nombreux de micro-organismes, microbes, hématozoaires, larves sanguines de nématodes qui s'arrêtent dans la pulpe splénique. C'est de la même manière que la rate arrête les globules rouges altérés et le pigment sanguin provenant de leur destruction.

La rate joue certainement un rôle dans la transformation du pigment sanguin : à la suite des hémorragies interstitielles, ou dans les cas où l'on provoque une destruction de globules rouges par l'injection d'un poison du sang, on trouve dans le tissu de la pulpe de volumineux phagocytes bourrés de pigment sanguin présentant les réactions micro-chimiques du fer. Ces phénomènes peuvent se voir déjà à l'état normal, chez les Mammifères et les Oiseaux ; ils sont extrêmement frappants dans la rate de certains poissons où l'on

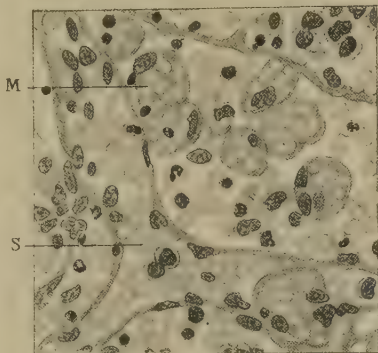


FIG. 557. — Rate d'enfant nouveau-né atteint d'hérédosyphilis.  
S, sinus veineux de la pulpe; — M, cellules bourrées de globules rouges phagocytés (macrophages). 450 diam D'après TIXIER et RUBENS DUVAL.

trouve de volumineux foyers de destruction de globules rouges (1). Ce qu'on connaît moins bien, c'est l'influence qu'exerce la rate sur la destruction des hématies et ce qu'elle fait du pigment ferrugineux qui en résulte. Il n'est pas absolument démontré que la rate possède un rôle hémolytique propre et qu'elle ait l'initiative de la destruction ; elle paraît surtout retenir une partie des globules rouges usés ou altérés par suite d'autres influences, d'où l'existence du pigment sanguin ferrugineux et du fer qu'on trouve déjà normalement dans la rate. La rate, comme la moelle osseuse et le foie, est donc capable d'accumuler le pigment sanguin lorsque des globules sont altérés, modifiés dans leur résistance ou détruits, comme on le voit dans les intoxications par les poisons méthémoglobinisants, à la suite des injections de sang dans la cavité péritonéale, à la suite des transfusions (2). L'ablation de la rate n'apporte à cette fonction qu'une modification peu considérable. La suppléance est faite par le foie et la moelle dans lesquelles le pigment sanguin et le fer augmentent (3).

La rate se sert-elle de ce pigment et du fer qui provient de sa destruction pour fabriquer de nouveau de l'hémoglobine ? C'est là une question qui est mal connue. Certaines expériences tendraient à montrer que le fer injecté sous forme de solution saline ou d'hémoglobine est absorbé et retenu dans la rate capable de le transformer en combinaison organique et de l'assimiler (4). Il est probable que la rate n'a pas sur ce point un rôle exclusif et qu'elle le partage avec le foie et la moelle osseuse (5).

Le rôle de filtre exercé par la rate sur le sang et l'arrêt des microbes dans le sang de la pulpe est suivi souvent de phénomènes de phagocytose ; la rate joue donc un certain rôle dans l'immunité,

(1) BLUMENTHAL, *C. R. Ac. des sciences*, 27 janvier 1908, et *Folia hæmatologica*, IX, 1910. Ces foyers paraissent des foyers de destruction normale ; peut-être sont-ils en rapport avec la présence de microorganismes.

(2) LESAGE, *Thèse sc.*, Paris, 1902 ; — LAPICQUE, *S. de Biologie*, 21 juillet 1902 ; *C. R. Ac. des sc.*, 21 juillet 1902, et *Exposé des titres*, Paris, 1908 ; — DASTRE, *Fer in Dict. de physiologie* de CH. RICHET.

(3) TEDESCHI, *J. de physiologie et de path. gén.*, 1899 ; — P. CHEVALLIER, *Thèse méd.*, Paris, 1913.

(4) ASHER, *Deutsche med. Woch.*, 1911 ; — PUGLIESE, *Archives italiennes de biologie*, LVII, 1912 ; — CHEVALLIER, *Thèse*, Paris, 1913 et *J. de phys.*, 1914.

La rate retient du fer. Les animaux dératés perdent, par les excréments, plus de fer que les animaux normaux. Le chien dératé, soumis à une alimentation pauvre en fer, s'anémie plus facilement que le témoin. Dans les intoxications par poisons destructeurs de l'hémoglobine, l'animal dératé perd plus de fer que le témoin. La rate retiendrait ainsi le fer alimentaire et le fer libéré par destruction de l'hémoglobine et elle l'utiliserait pour l'hématopoïèse.

(5) Cependant, la rate retient plus de fer que le foie. (Voir LAPICQUE, *Exposé de titres*, Paris, 1908.) Pour la moelle osseuse, les déterminations quantitatives partielles sont illusoires et les déterminations quantitatives totales sont impossibles.

mais nous ne savons presque rien du rôle qu'elle exerce directement, par les substances qu'elle contient, sur les microbes et sur les infections. Il ne semble pas encore prouvé que la splénectomie diminue la résistance des sujets aux intoxications et aux infections.

Le rôle que joue la rate dans la digestion est peu connu aussi. Les extraits de rate favorisent *in vitro* l'action du suc pancréatique sur les albuminoïde; ce pouvoir favorisant est du même ordre que celui qui appartient en général à tout le tissu lymphoïde. Mais on ignore encore dans quelle mesure il s'exerce *in vivo*. D'après les expériences de *Richet* (1) la rate exerce une influence sur la nutrition générale. Les chiens dératés ont besoin, pour se maintenir en équilibre de nutrition, de consommer plus d'aliments que les chiens normaux. Enfin, la rate semble constituer aussi, comme le reste du tissu lymphoïde, une réserve de protéiques et de nucléo-protéides, substances qu'elle contient en abondance. Dans l'inanition, on observe en effet une diminution du tissu lymphoïde qui se manifeste surtout par la raréfaction des lymphocytes dans les cordons de la pulpe (2).

**Hyperplasies fonctionnelles. Transformation myéloïde.** — A la suite des expériences capables d'exciter l'activité de son tissu lymphoïde, la rate présente des phénomènes d'hyperplasie qui se manifestent surtout par l'hypertrophie des corpuscules de Malpighi et des centres germinatifs et par des phénomènes de différenciation cellulaire plus accentués. Ces faits sont visibles surtout à la suite des saignées répétées, à la suite de la réalimentation après un jeûne rigoureux, et encore, chez les femelles en gestation. On peut les obtenir aussi, surtout chez les jeunes individus, chez le cobaye particulièrement, par des influences très diverses : intoxications et infections. Dans la plupart des cas, cette hyperplasie ne se manifeste que par l'abondance des lymphocytes dans les cordons, par le nombre plus grand des figures de multiplication et par le volume plus grand des follicules et des centres germinatifs (3). Il faut, dans ces expériences, pour juger les faits, prendre des témoins convenables et faire des coupes multiples. Les corpuscules de Malpighi, comme les follicules des ganglions, sont des formations variables et en évolution continuelle (4). Il faut, de plus, n'apprécier l'état d'un

(1) CH. RICHTET, *J. de Phys. et de Path. gén.*, XIV, 1912 et XV, 1913.

(2) JOLLY et LEVIN, *S. de Biologie*, 25 mai 1912. Cf. ch. XVIII.

(3) VOIR STILLING, *Virchow's Archiv*, CIII, 1886.

(4) FOA et CARBONE, *Ziegler's Beiträge*, 1889; — VAN DER STRICHT, *Archives de biologie*, 1892. D'après certaines expériences, une hyperplasie compensatrice pourrait se voir,

follicule qu'après s'être rendu compte que la coupe l'intéresse en son centre.

Dans certains cas, la réaction fonctionnelle n'est pas limitée à la multiplication exagérée des lymphocytes. Elle se manifeste aussi par l'apparition de globules rouges nucléés, formés directement aux dépens des cellules lymphoïdes et montrant les divers stades de leur évolution et de leur multiplication. Cette réaction se voit facilement chez les jeunes sujets. Dans des cas plus rares, on peut voir apparaître des leucocytes granuleux semblables à ceux de la moelle des os. Dans le protoplasme des cellules germinatives se montrent de fines granulations acidophiles ; ainsi se constituent des petits foyers de cellules semblables aux myélocytes granuleux ; ces cellules, qui présentent des figures de division indirecte, se transforment ensuite en leucocytes à noyau polymorphe, suivant une évolution que nous avons étudiée. Parfois, la différenciation est rapide et une petite cellule lymphoïde paraît pouvoir se transformer directement en leucocytes granuleux. Les polynucléaires apparus dans la rate au cours de diverses réactions et dont la plus grande partie provient du sang des vaisseaux par diapédèse sont donc capables aussi de se former sur place. Cette réaction myéloïde, mise en évidence par *Dominici* (1) chez le lapin, à la suite des saignées répétées ou au moyen des infections expérimentales, est en général peu accentuée et elle est inconstante ; mais elle est moins exceptionnelle que dans les ganglions, le tissu splénique étant déjà un tissu lymphoïde plus différencié et intermédiaire à celui de la moelle et à celui des ganglions. Exceptionnellement, la réaction est généralisée et intense, comme on l'a vu dans la tuberculose expérimentale du cobaye (2). Chez l'homme, des myélocytes granuleux peuvent être observés, en petit nombre, dans la rate de sujets morts à la suite d'infections diverses (3).

A ces modifications hyperplasiques s'ajoutent souvent, dans les infections et les intoxications expérimentales légères, des lésions de nécrose qui se manifestent par des figures de pycnose de lymphocytes, disséminées ou en foyers. Elles sont fréquentes dans les centres germinatifs, où elles existent déjà, du reste, à l'état normal.

dans la portion restante à la suite d'une ablation d'une portion importante de la rate. (Voir E. WEIL et BÉNARD, *S. de Biologie*, 9 décembre 1919.)

(1) DOMINICI, *XIII<sup>e</sup> Congrès int. de méd.*, 1900 ; *Archives de méd. exp.*, 1900 et 1901, et *Histologie path.* de CORNIL et RANVIER, 3<sup>e</sup> éd., II, 1902.

(2) DOMINICI et RUBENS-DUVAL, *Archives de méd. exp.*, XVIII, 1906. V. aussi PETRONE et BAGALA, *La Pediatria*, XI, 1903.

(3) STERNBERG, *Centralblatt f. allgemeine Pathologie*, XVI, 1905.



## HISTO-PATHOLOGIE

**Hyperplasie. Surcharge pigmentaire. Réaction phagocytaire. —**

L'hyperplasie fonctionnelle caractérisée par l'hypertrophie des centres et la transformation myéloïde peut être la conséquence d'excitations causées par des agents pathogènes et des substances toxiques. Elle peut être la conséquence directe d'une irritation légère ou la suite d'une destruction de globules rouges comme on le voit par l'injection de poisons méthémoglobinisants. Dans ce cas, on observe une exagération de l'accumulation du pigment sanguin dans les phagocytes de la pulpe. Ces phénomènes se voient aussi à la suite des hémorragies et au cours des maladies infectieuses et ils font partie des phénomènes histologiques que l'on observe dans l'inflammation de la rate. Ils sont particulièrement accentués chez les animaux morts à la suite d'une intoxication par un poison hémolysant. Chez l'homme, on les voit aussi dans les ictères hémolytiques.

On sait aujourd'hui qu'un certain nombre d'ictères reconnaissent pour cause une transformation de l'hémoglobine en pigment biliaire, en dehors de toute intervention du foie (1). Ce sont les ictères hémolytiques. La fréquence de la splénomégalie au cours des ictères hémolytiques, le fait qu'elle augmente brusquement au moment des crises de destruction globulaire, ont fait supposer que la rate intervenait directement, d'une manière active, dans l'hémolyse. Il est certain qu'on retrouve dans la rate le témoignage de cette destruction globulaire. Mais on le retrouve aussi à la suite des expériences où des globules ont été détruits ou altérés par l'injection de substances hémolysantes (toluylène diamine, sérum globulicide, injections intra-veineuses d'eau distillée). Il n'est donc pas certain que la rate ait ici l'initiative; elle détruit peut-être des globules déjà touchés. Pour certains auteurs, les lésions spléniques paraissent être la conséquence et non la cause des ictères hémolytiques (2).

**Troubles circulatoires. Congestion de la rate. —** La disposition spéciale du système vasculaire de la rate qui en fait une sorte d'angiome veineux explique la facilité avec laquelle se font les congestions de cet organe et le retentissement rapide et intense qu'ont ces troubles circulatoires sur son volume et sur sa structure. Tantôt

(1) Voir ch. XVI.

(2) WIDAL, ABRAMI et BRULÉ, *Presse médicale*, 9 octobre 1907 et *XII<sup>e</sup> Congrès fr. de médecine*, Lyon, 1911.

BRULÉ, Th. Paris, 1909.

Voir aussi BANTI, *Folia hæmatologica* 1910 et *Semaine médicale*, 1912 et 1913.

la congestion est passive, due à la présence d'un obstacle mécanique sur les voies de retour (torsion du pédicule, compression de la veine splénique par une tumeur) ou à des troubles de la circulation veineuse cave ou porte (maladies du cœur et du foie). Tantôt la congestion est active, aiguë, et due principalement à un apport plus grand de sang par l'artère splénique, comme on le voit déjà pendant la digestion ; c'est par ce mécanisme que se produit la congestion de la rate dans les maladies infectieuses aiguës.

Le système nerveux de la rate joue aussi un rôle dans ces phénomènes. Les faisceaux élastiques et les fibres musculaires lisses des travées luttent avec force contre la réplétion exagérée des sinus et de la pulpe ; ce sont eux qui remplacent la tunique musculaire et élastique des sinus veineux, qui n'existe pas. Il est possible que ces contractions facilitent aussi la rentrée dans le torrent sanguin d'une partie des globules rouges épanchés dans les mailles de la pulpe. On se rend bien compte du rôle important que jouent les éléments contractiles de la rate en les paralysant : si chez un chien, par exemple, espèce animale dont les travées sont riches en éléments contractiles, on détruit par dilacération les nerfs du pédicule, on produit ainsi une brusque vaso-dilatation paralytique et la rate se tuméfie rapidement. Dans cette rate énervée, on pourra très bien étudier les phénomènes histologiques de la congestion. On les obtiendra plus intenses et mieux gradués en liant quelques-unes des veines spléniques qui sortent séparément du hile.

Sur une rate fixée après 5 à 10 minutes de ligature, on voit le réseau veineux de la pulpe absolument rempli de sang. Les mailles de la pulpe, en dehors des sinus, contiennent des globules rouges, mais elles ne sont pas remplies de sang. Quelques auteurs se sont appuyés sur ces expériences pour rejeter l'idée d'une circulation pulpaire intermédiaire et défendre l'idée d'un système circulatoire fermé (1). Comme nous l'avons vu plus haut, il n'y a pas, en effet, de circulation pulpaire intermédiaire ; la circulation est directe entre artères et veines, mais il y a sur ce trajet de faciles communications avec les espaces de la pulpe qui constituent une dérivation. Dans l'hypérémie veineuse modérée, on n'obtient qu'une congestion des sinus.

Si on attend 15 ou 20 minutes au contraire avant de lever la ligature, la rate devient énorme, turgide, dure ; les préparations montrent que les mailles de la pulpe sont remplies de sang. Ces faits expéri-

(1) SOKOLOFF, *Virchow's Archiv*, CXII, 1888.

mentaux trouvent leur application chez l'homme dans la rate duquel l'hypérémie veineuse modérée produit une congestion des sinus et l'hypérémie veineuse intense une congestion des cordons de la pulpe qui s'ajoute à la réplétion des sinus.

Grâce à ses fibres musculaires et élastiques, la rate peut lutter contre la réplétion des sinus et de la pulpe causée par des troubles de la circulation en retour ; mais quand l'obstacle est permanent, comme il arrive dans les maladies du cœur et du foie, la congestion devient chronique et elle a souvent pour conséquences l'hypertrophie et la sclérose de l'organe.

**Inflammation aiguë.** — La plupart des maladies infectieuses produisent une congestion aiguë passagère de la rate qui se manifeste par une légère tuméfaction. Cette congestion peut s'accompagner d'hémorragies. Dans ces rates congestionnées, avec ou sans hémorragies, on observe en général des phénomènes de destruction des globules rouges absorbés par les cellules spléniques dans les sinus et transformés en pigment. A ces lésions congestives et inflammatoires s'ajoutent des phénomènes de nécrose qui sont plus ou moins accentués suivant la nature de la maladie et qui se voient particulièrement dans la fièvre typhoïde et dans la diphtérie (1).

Dans ces différentes maladies, on trouve peu de leucocytes polynucléaires dans les sinus. Les modifications histologiques consistent surtout dans la réaction des éléments fixes, la phagocytose des globules rouges, les phénomènes de nécrose. La diapédèse est, au contraire, très accentuée dans la pneumonie ; on trouve des leucocytes polynucléaires nombreux dans les sinus et jusque dans les follicules. Les phénomènes de phagocytose s'exercent aussi sur ces leucocytes. L'immense majorité proviennent du sang de la circulation générale et ont pénétré dans la rate. Leur accumulation produit les abcès de la rate. Dans quelques maladies exceptionnelles, comme la variole, on peut observer une réaction myéloïde de la rate (2).

Les phénomènes congestifs qui se produisent au cours des maladies aiguës prédisposent la rate à la rupture. Celle-ci peut se faire comme un éclatement qui intéresse la capsule et donne lieu à une hémorragie péritonéale ; dans d'autres cas, elle reste sous-capsulaire et produit un hématome intrasplénique. Ces hématomes peuvent être

(1) BEZANÇON, Th. Paris, 1895 ; — VAN DER STRICHT, *Bull. Ac. roy. med.*, 1897. Voir aussi, pour la pathologie de la rate : HELLY, *Die hämatopoetischen Organe* ; — LITTEN, *Die Krankheiten der Milz in Specielle Pathologie* de NOHNAGEL, 2<sup>e</sup> éd., Wien, 1906 ; — et EHRLICH et LAZARUS, *Die Anæmie*.

(2) E. WEIL, Th. Paris, 1901.

à leur tour l'origine d'une rupture secondaire de la rate. Quant aux infarctus, ils ont une tout autre origine et proviennent de l'oblitération d'une artériole par un caillot venu le plus souvent du cœur gauche ou de l'aorte. L'infarctus est dû à la disposition terminale des artères et subit la même évolution que dans d'autres organes.

**Inflammation chronique. Sclérose atrophique et hypertrophique.**

— La congestion chronique entretenue par la gêne de la circulation veineuse, dans les maladies du cœur par exemple, finit par aboutir à une véritable splénite interstitielle; la capsule et les travées sont épaissies; cette sclérose atrophique finit par retentir sur le tissu lymphoïde qui est plus ou moins atrophie.

Dans les cirrhoses hépatiques, la sclérose de la rate est en général une sclérose hypertrophique. Dans les ictères hémolytiques, la suractivité imposée à la rate pour transformer le pigment provenant des globules détruits a été considérée comme la cause de la sclérose hypertrophique qu'on a parfois observée. C'est peut-être, en partie, à cette cause que sont dues les lésions de la sclérose hypertrophique du paludisme et la sclérose atrophique qu'on a observés dans les anémies chroniques mortelles.

Les granulations miliaires disséminées sont fréquentes dans la rate au cours de la tuberculose aiguë généralisée; la tuberculose peut aussi frapper primitivement la rate et y produire une sclérose hypertrophique avec augmentation de volume considérable, lésions au milieu desquelles on observe des follicules tuberculeux et des masses caséeuses. Chez le cobaye, l'inoculation du bacille tuberculeux produit souvent une hypertrophie de la rate avec hyperplasie fonctionnelle et transformation myéloïde.

La formation de tissu myéloïde a été aussi signalée dans la syphilis. Chez les syphilitiques morts au cours de la période tertiaire, on trouve souvent la rate petite, avec des lésions de sclérose atrophique. Chez les hérédo-syphilitiques, la rate est presque toujours sclérosée, mais augmentée de volume. Lorsque dans les états cachectiques et à la suite des suppurations de longue durée, la dégénérescence amyloïde atteint les viscères, la rate est le plus fréquemment touchée. La lésion commence par la gaine artérielle, le corpuscule et les parois de l'artère; à un degré plus avancé, elle est diffuse et se fait par grands îlots.

**Tumeurs de la rate. Hyperplasies diffuses malignes. Leucémies. —**

Les tumeurs véritables de la rate sont assez rares. Le tissu épithélial n'existe pas



dans la rate et ce qu'on a décrit sous le nom de cancer primitif de la rate (1) est une variété de sarcome dont les volumineuses cellules se forment, soit aux dépens de la charpente conjonctive, soit aux dépens de l'endothélium des sinus (maladie de Gaucher). Dans cette curieuse maladie, familiale, la lésion semble toucher du reste, non seulement la rate, mais les diverses localisations du tissu lymphoïde (moelle et ganglions) (2).

Si les sarcomes bien caractérisés sont rares au niveau de la rate (3), les hyperplasies diffuses et malignes telles que celles qu'on observe dans les leucémies, sont relativement fréquentes. Dans la lymphocytémie, la rate présente en général une hypertrophie modérée; elle montre habituellement de la congestion des sinus, avec des foyers hémorragiques fréquents et une hyperplasie du tissu lymphoïde qui peut masquer ou faire disparaître les follicules. La rate a été aussi trouvée sclérosée, avec atrophie des follicules.

Dans la myélocytémie, l'hypertrophie est toujours beaucoup plus considérable; les sinus sont gorgés de sang; les corpuscules de Malpighi sont diminués de volume; le plus souvent même on ne les reconnaît plus. Dans la pulpe, on trouve en abondance des myélocytes analogues à ceux de la circulation générale et des hématies nucléées. La quantité considérable de sang que contient la rate fait qu'il est assez difficile de juger dans quelle mesure ces myélocytes se sont formés sur place. Mais ce que nous savons des transformations tissulaires de la rate à la suite des saignées et au cours de certaines infections permet de conclure que beaucoup de ces éléments se sont formés, dans la rate même, aux dépens des cellules lymphoïdes.

Un grand nombre d'états anémiques s'accompagnent d'une hypertrophie de la rate, surtout chez les enfants. Cette tuméfaction n'est qu'assez rarement due à une hyperplasie lymphoïde pure ou à une transformation myéloïde. Le tissu lymphoïde est abondant, mais les lésions de congestion et de phagocytose dominent. Dans les anémies liées à l'existence de phénomènes hémolytiques, la tuméfaction de la rate est principalement due à l'absorption et à la transformation des globules rouges; ces phénomènes peuvent aboutir à une sclérose atrophique secondaire. L'hypertrophie de la rate peut être dans certains cas assez accusée pour constituer un des principaux symptômes: c'est ce que l'on observe dans le groupe encore confus des anémies spléniques que nous étudierons à propos des leucémies (4).

(1) GAUCHER, Thèse Paris, 1882.

(2) PICOU et RAMOND, *Archives de médecine exp.*, VIII, 1896; — BOVAIRD, *Am. J. of med. sc.*, 1900; — SCHLAGENHAUFER, *Virchow's Archiv*, CLXXXVII, 1907; — JOSSELYN DE JONG et VAN HEUKELOM, *Ziegler's Beiträge*, XLVIII, 1910; — MANDLEBAUM and DOWNEY, *Folia hæmatologica*, XX, 1916.

(3) MÉNÉTRIER, *le Cancer in Traité de médecine* de GILBERT et THOINOT, Paris, 1909; — LITTEN, *Milz in Spezielle Pathologie* de NÖTHNAGEL; — THOREL, *Ergebnisse der Pathologie* de LUBARSCH et OSTERTAG, 1902; — TÉMOIN et BONNEL, *S. anatomique*, janvier 1913.

(4) Voir ch. XVII.

## CHAPITRE XV

### LES ORGANES LYMPHO-ÉPITHÉLIAUX

Chez tous les Vertébrés, mais surtout chez les Vertébrés supérieurs, on trouve, sur toute la hauteur du tube digestif, des cellules lymphoïdes qui apparaissent soit disséminées et clairsemées, soit accumulées en amas plus ou moins importants, formant les follicules linguaux et intestinaux, les amygdales, les plaques de Peyer, etc. Ce qu'il y a de particulier dans ces formations anatomiques, c'est que l'épithélium de revêtement participe à leur structure. Quelquefois, l'épithélium est plus ou moins épaissi et présente des dépressions. Dans d'autres cas, c'est autour de véritables cryptes que se localise le tissu lymphoïde. Enfin le revêtement épithélial peut former une saillie, papille ou pli et le tissu lymphoïde est localisé dans cette saillie ou dans ce pli. Dans ces différents cas, les lymphocytes atteignent l'épithélium superficiel, le perforent, le découpent plus ou moins, de telle sorte que l'organe est formé de deux parties : un revêtement épithélial plus ou moins associé aux lymphocytes migrants, un tissu lymphoïde mésodermique sous-jacent. Les amygdales des Mammifères, l'amygdale tubaire et l'amygdale œsophagienne des Oiseaux, les plaques de Peyer, sont des exemples de cette association de l'épithélium du revêtement et des cellules lymphoïdes. Quelquefois, la crypte épithéliale reçoit le canal excréteur de véritables glandes acineuses, comme on le voit au niveau des follicules linguaux de l'homme et des Mammifères, au niveau de l'œsophage des Mammifères, au niveau de l'infundibulum tubaire des Oiseaux.

Cette association de l'épithélium et des cellules lymphoïdes devient beaucoup plus intime dans le thymus et dans un organe lymphoïde spécial aux Oiseaux qui a beaucoup de points de ressemblance avec

(1) Voir ch. xi.

le thymus : la bourse de Fabricius. Ici, le tissu épithélial s'est réellement adapté à une nouvelle fonction ; il forme une véritable charpente, un réticulum. Cette association des cellules lymphoïdes et des cellules du revêtement épithélial a pris dans ces organes un caractère particulièrement intime ; nous les décrirons sous le nom d'*organes lympho-épithéliaux* (1).

Bien que le thymus des Mammifères représente le plus compliqué de ces organes, c'est lui que nous décrirons d'abord. Nous chercherons ensuite des exemples de thymus plus simples, dont l'étude, appuyée par les résultats de l'expérimentation, nous permettra de mieux comprendre sa structure.

### LE THYMUS

Le thymus est un organe pair, d'aspect glanduleux, de structure lymphoïde, qui est formé, chez l'embryon, par les poches branchiales. Bien qu'il appartienne ainsi, par son origine, à la région cervicale, la situation qu'il occupe, chez l'individu développé, varie beaucoup suivant les espèces.

#### Situation du thymus. —

Chez les Mammifères, le thymus se rapproche de la ligne médiane ventrale et les deux glandes s'accroissent le plus souvent, formant les deux lobes d'un organe en apparence unique. C'est ce qu'on voit chez l'homme, le chien, le chat, le lapin, etc., chez lesquels le thymus est presque complètement intra-thoracique et caché par le sternum.

Chez d'autres mammifères, en particulier chez les Ruminants, le thymus est beaucoup plus étendu et formé d'une portion thoracique et d'une portion cervicale. Ces deux portions, primitivement réunies par un isthme, se séparent de bonne heure chez le mouton et chez le bœuf. L'isthme persiste au contraire chez le porc.



FIG. 558. — Situation du thymus chez un jeune chat.

(1) JOLLY, C. R. *Ass. des an.*, Paris, 1911; *S. de Biologie*, 8 mars 1913, et *Arch. an. micr.* XVI, 1915.

Enfin, il existe quelques rares espèces de mammifères chez lesquelles le thymus

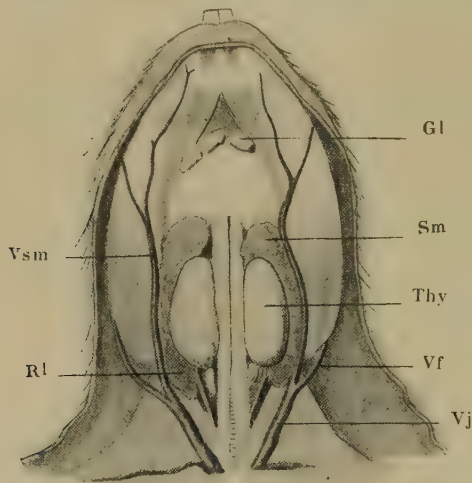


FIG. 559. — Rapports du thymus chez le cobaye.

*Thy*, thymus formé de deux lobes séparés par les muscles hyoïdiens; — *Sm*, glande sous-maxillaire; — *Rl*, glande rétro-linguale; — *Gl*, ganglions lymphatiques; — *Vj*, veine jugulaire; — *Vr*, veine faciale; — *Vsm*, veine sous-mentale.

est exclusivement cervical; le fait est connu chez le cobaye et la taupe. Chez le cobaye, le thymus est situé dans la région hyoïdienne, entre les branches du mandibule, juste en dedans des glandes salivaires rétro-linguales et sous-maxillaires.

Chez les Oiseaux, le thymus a une situation différente. Il est constitué par deux cordons très allongés situés chacun sur la partie latérale du cou superficiellement, et dirigés obliquement en bas, en avant et en dedans. Chez la plupart des espèces, chez nos espèces domestiques en particulier, on trouve ce cordon découpé en un certain nombre de lobes nummulaires absolument distincts, soit très rapprochés les uns des autres comme chez le pigeon et le poulet, soit assez distants comme chez l'oie et le canard. Cette disposition en lobes séparés résulte de la frag-

mentation d'un cordon glandulaire primitivement unique de chaque côté, comme il est facile de le voir chez l'embryon du poulet (1).

Chez les Reptiles, le thymus présente à peu près la même situation que chez les Oiseaux: chaque glande, formée souvent de deux lobes, est située dans la partie latérale du cou, et plus ou moins rapprochée, suivant les espèces, soit de l'angle de la mâchoire, soit de la ceinture scapulaire.

Chez les Batraciens urodèles, le thymus est situé de chaque côté de la tête, en arrière de l'angle du maxillaire. Chez la salamandre, il est assez superficiel et situé sous l'amas de grosses glandes granuleuses cutanées que l'on désigne sous le nom

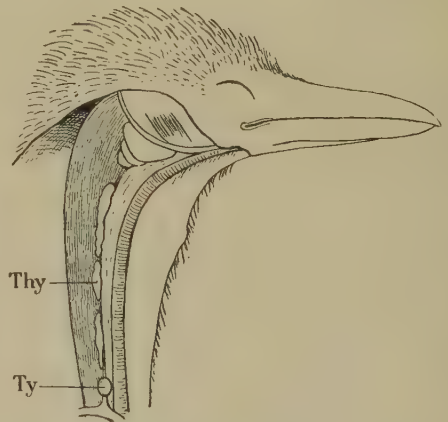


FIG. 560. — Situation du thymus chez un oiseau (corbeau).

*Thy*, lobes thymiques; — *Ty*, thyroïde.

(1) Quelques rares espèces gardent cette disposition dans le cours du développement extra-ovulaire.



de parotoïdes. Chez la grenouille, le thymus, de chaque côté, se trouve juste en arrière de l'anneau tympanique, au-dessus de l'angle du maxillaire. Il est recouvert par le muscle déprimeur du mandibule. Pour le découvrir, on sectionne la peau dans cette région en évitant la veine musculo-cutanée; les muscles étant à nu, on aperçoit, dirigé en arrière et en haut, le bord postérieur du muscle déprimeur du mandibule, recouvrant le muscle scapulaire dorsal. On passe la pointe de fins ciseaux sous les insertions dorsales du muscle déprimeur, qu'on sectionne et qu'on rabat en avant. On aperçoit alors la glande qui, le plus souvent est restée accolée à la face profonde du muscle et qui apparaît comme un petit organe lenticulaire, jaunâtre et pigmenté. Chez les Batraciens, le thymus s'est ainsi fort éloigné de la ligne médiane ventrale et il se rapproche de la face dorsale de l'animal. Cette disposition est plus accusée encore chez certains poissons. Chez les Téléostéens, où il a une structure spéciale, parce que, le plus souvent, il ne se sépare pas de la muqueuse pharyngée, il occupe, de chaque

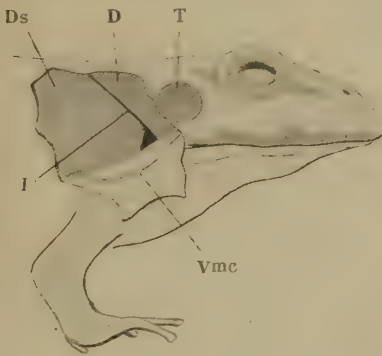


FIG. 562. — Montrant la manière d'aborder le thymus chez la grenouille (R.E.)

T, interstice séparant le muscle déprimeur du mandibule (D) du muscle dorso-scapulaire (Ds). Le thymus est sous le déprimeur, en arrière de la membrane tympanique (T); — Vmc, veine musculo-cutanée, située à la face interne du lambeau cutané, et qu'il faut ménager

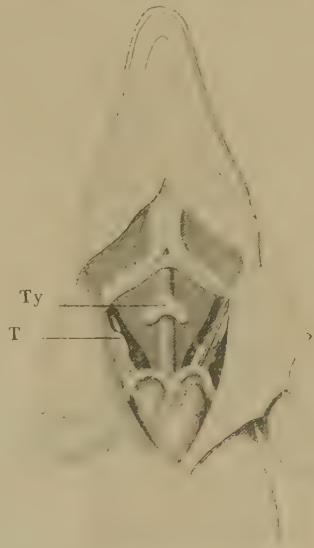


FIG. 561. — Situation du thymus chez un lézard (*tupinambis*).

Th, thymus, formé ici, de chaque côté de deux lobes; — Ty, thyroïde.

paroi

interne de la chambre branchiale, au niveau de l'insertion de l'opercule, où il apparaît comme une tache blanchâtre, comme un petit bourrelet de la muqueuse. Chez les Sélaciens, où il s'isole à l'état d'organe individualisé, comme chez les Vertébrés supérieurs, il est situé encore plus dorsalement entre la cavité branchiale et les muscles qui séparent celle-ci de la colonne vertébrale. Chez les Dipnoïques et les Ganoïdes, le thymus est mal connu. Il semble manquer chez les Cyclostomes (1).

## STRUCTURE DU THYMUS

Le thymus est enveloppé par une capsule conjonctive qui se continue avec le tissu cellulo-adipeux environnant. Les surfaces de section,

examinées à la loupe sur le thymus de l'homme ou d'un autre

(1) Voir HAMMAR, *Ergebnisse der Anatomie*, XIX, 1909.

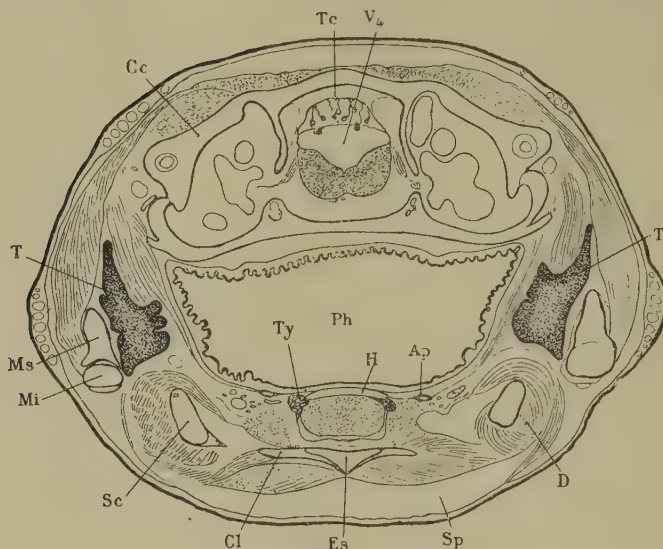


FIG. 563. — *Rana temporaria* (individu jeune, de 40 mm. de long). Coupe transversale de la tête passant par les thymus.

*T*, thymus; — *Ph*, pharynx; — *Ms*, maxillaire supérieur; — *Mi*, maxillaire inférieur; — *Sc*, portion acromiale du scapulum; — *Cl*, clavicle; — *Es*, épisternum; — *H*, os hyoïde; — *Ap*, apophyse postéro-latérale de l'os hyoïde; — *Ty*, thyroïde; — *Sp*, sac lymphatique pectoral; — *Cc*, capsule cranienne; — *Tc*, toile choroïdienne; — *V4*, 4<sup>e</sup> ventricule. 7 diam.

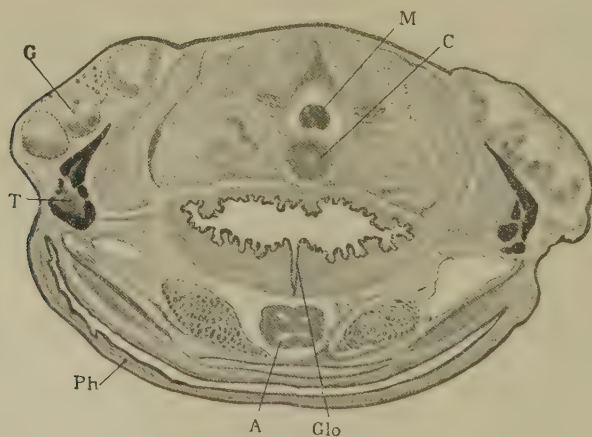


FIG. 564. — Salamandre maculée. Coupe de la tête faite au niveau du pli cutané hyoïdien et passant par les thymus.

*T*, thymus gauche; — *G*, glandes à venin dont l'ensemble forme, de chaque côté, les épais bourrelets parotidiens; — *M*, moelle épinière; — *C*, corde dorsale; — *Ph*, pli hyoïdien; — *A*, bulbe artériel; — *Glo*, ouverture de la glotte dans le pharynx. Grossi 5 fois et demie.

mammifère se montrent divisées en champs polygonaux, dont le diamètre varie de 0 mm. 5 à 2 millimètres. Ce sont les lobules, séparés par le tissu conjonctif interlobulaire et dans lesquels on reconnaît facilement, sur les coupes microscopiques après fixation et coloration, une substance corticale plus compacte et une substance médullaire plus claire.

La dissection divise parfois le thymus en lobules plus gros, de



FIG. 565. — Chat de 2 mois. Coupe transversale du thymus.

*H*, corpuscule de Hassall, dans la substance médullaire d'un lobule; *C*, substance corticale 23 diam.

0 cm. 5 à 1 centimètre, séparés par des cloisons conjonctives plus épaisses et plus lâches et rattachés les uns aux autres par une sorte de cordon simple ou ramifié. Cet aspect, visible chez l'enfant et chez le veau, ne se rencontre pas chez toutes les espèces.

Sur les coupes, les lobules microscopiques paraissent soit réunis en groupes, soit complètement isolés. L'indépendance complète des lobules n'existe guère que sur des thymus involués. La disposition primitive et fondamentale, c'est la réunion des lobules qui sont réellement unis par des tractus ramifiés formés de substance médullaire. Leur isolement, lorsqu'il existe, est secondaire et accessoire.

Chez les Oiseaux, et il en est de même chez les Reptiles et les

Batraciens, l'organe est moins divisé que chez les Mammifères. Chaque lobe nummulaire des Oiseaux est souvent formé d'une substance médullaire commune formant un noyau central. La périphérie de la coupe est plus ou moins frangée et découpée par des septa incomplets.

**Tissu lymphoïde du thymus. Substance corticale et substance médullaire.** — Le tissu lymphoïde du thymus, ce qu'on nomme quelquefois le parenchyme thymique, apparaît constitué, dans chaque lobule par une substance médullaire centrale et par une substance corticale, périphérique, formée d'un tissu plus dense et plus colorable. La substance corticale a une structure nettement lymphoïde ; elle est constituée par la réunion de cellules rondes de petite taille dans lesquelles les colorants nucléaires font apparaître un noyau arrondi, vivement coloré, qui semble former à lui tout seul la cellule. Ces éléments sont pressés les uns contre les autres, et en dehors des cavités vasculaires, la substance corticale ne semble renfermer, au premier aspect, que des cellules lymphoïdes ; elle ressemble ainsi beaucoup à la substance corticale des ganglions lymphatiques ; mais elle paraît homogène, on n'y voit ni follicules ni centres clairs.

La substance médullaire a aussi une structure lymphoïde, mais elle doit son aspect plus clair, moins colorable au nombre beaucoup moins considérable de ses lymphocytes. Entre les lymphocytes moins serrés on aperçoit de gros noyaux ovalaires, pauvres en chromatine ; les cellules qui les contiennent ont des prolongements très variables d'aspect qui en certains points paraissent nettement anastomosés et constituent le réticulum thymique. En plus de nombreuses cavités vasculaires, la substance médullaire contient aussi des éléments spéciaux, caractéristiques du thymus : ce sont les *corpuscules de Hassall*, formations globuleuses, volumineuses, constituées par l'agglomération de cellules aplaties et imbriquées comme les écailles d'un bulbe d'oignon.

Il n'existe aucune séparation tranchée entre la substance corticale et la substance médullaire ; aucune membrane ne les sépare ; la charpente de l'une se continue avec celle de l'autre ; seulement, d'une manière assez brusque, quand on passe de la substance médullaire dans la corticale, les lymphocytes deviennent plus serrés et la charpente moins apparente.

**Les cellules lymphoïdes ou petites cellules thymiques.** — Les



cellules lymphoïdes du thymus ont le même aspect que les lymphocytes des ganglions. Leur identité de nature avec les lymphocytes n'a pourtant pas toujours été admise et partant de vues théoriques que nous examinerons à propos de l'histogenèse, un grand nombre d'auteurs ont pensé y trouver des différences plus ou moins caractéristiques (1). C'est surtout dans les dimensions de ces éléments qu'on a cru trouver des différences; mais les recherches les plus récentes ne sont pas favorables à cette idée.

Les lymphocytes de la substance corticale ont un diamètre presque identique à celui des lymphocytes des ganglions. Les lymphocytes de la substance médullaire sont seulement, dans le thymus, un peu plus gros que ceux de la corticale. Ces différences ne paraissent pas essentielles (2).

On n'a pas non plus trouvé de différences de colorabilité entre les petites cellules thymiques et les véritables lymphocytes. Enfin, les petites cellules thymiques ont des mouvements amiboïdes semblables à ceux des lymphocytes. Le fait, montré d'abord par Hammar (3) dans le thymus de la grenouille est facile à constater chez les Vertébrés à sang chaud en dissociant un petit fragment de thymus de poulet dans une goutte de sérum sanguin du même animal et en l'observant, à l'aide d'une platine chauffante, à la température de 37-39° (4).

L'existence de ces mouvements est donc en faveur de l'opinion qui voit dans les petites cellules thymiques de véritables lymphocytes; mais jusqu'ici la méthode des cultures *in vitro* n'a pas permis d'observer directement la transformation de ces petites cellules en leucocytes polynucléaires ou en myélocytes (5), et d'éclaircir d'une manière définitive la véritable nature de ces éléments.

Le thymus normal et frais contient toujours un certain nombre de figures de dégénérescence des lymphocytes, sous forme de noyaux pycnotiques dont l'aspect est le même que dans les autres organes lymphoïdes. Ces figures sont peu nombreuses; en dehors de la cada-

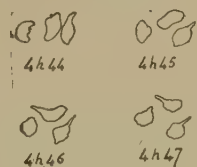


FIG. 566. — Poulet, deux jours après l'éclosion. Thymus dissocié dans le sérum sanguin. Mouvements de trois lymphocytes contigus observés à la température de 37°. 350 diam.

(1) STÖHR, *An. Hefte*, XLI, 1910.

(2) REGAUD et CRÉMIEU ont constaté que les lymphocytes de la corticale sont plus vulnérables aux rayons X que ceux de la médullaire, probablement parce que ceux de la corticale sont plus aptes à la multiplication par mitose (*S. de Biologie*, 17 février 1912).

(3) HAMMAR, *Archiv f. Anatomie*, 1907.

(4) JOLLY, *S. de Biologie*, 20 juin 1914, et *Archives d'an. micr.*, 1915.

(5) WASSEN, *An. Hefte*, LII, 1915.

vérisation qui augmente leur nombre dans une proportion très considérable, on ne les trouve en abondance que dans certaines formes d'involution. Ces résidus nucléaires sont absorbés par les cellules du réticulum.

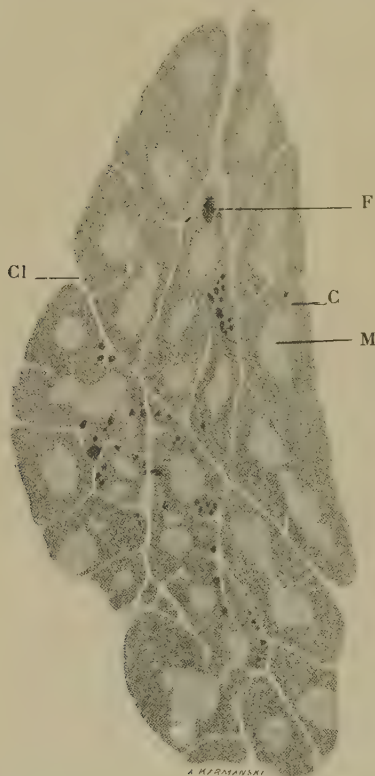


FIG. 567. — Chien âgé de 6 semaines.  
Coupe transversale d'un lobe thymique.

*Cl*, cloison séparant les lobules; — *C*, substance corticale; — *M*, substance médullaire d'un lobule. En différents points de la substance corticale, on aperçoit des groupes cellulaires plus compacts qui sont des foyers de multiplication de lymphocytes (*F*). 9 diam.

Ces lymphocytes dégénérés sont remplacés par des éléments provenant de divisions cellulaires. Les figures de mitose de lymphocytes existent surtout dans l'écorce où elles sont disséminées; elles ne sont pas réunies, comme dans la rate et les ganglions, dans de véritables centres germinatifs, d'où l'aspect homogène de la substance corticale. Parfois cependant, mais d'une manière exceptionnelle, et chez de jeunes animaux, on les trouve groupées, et les lymphocytes nés de ces divisions forment de petits centres nodulaires.

On trouve aussi des mitoses dans la substance médullaire; mais elles sont beaucoup moins nombreuses, même pendant la régénération consécutive à l'involution expérimentale (1). Certaines de ces figures de division appartiennent à des cellules du réticulum. Ces dernières se reconnaissent souvent à leur protoplasma clair et à leurs chromosomes plus longs et plus distincts tandis que les mitoses des lymphocytes ont des chromosomes plus épais et plus ag-

glomérés (2). Mais ces caractères distinctifs n'ont qu'une valeur relative et les mitoses du réticulum sont en réalité assez rares.

**Leucocytes migrants.** — Le thymus contient toujours des leu-

(1) JONSON, *Archiv f. mikr. An.*, LXXIII, 1909. Il est donc impossible aujourd'hui de considérer la substance médullaire comme un centre germinatif comparable à ceux de la substance corticale des ganglions.

(2) PRENANT, *la Cellule*, X, 1894.

cocytes polynucléaires et granuleux semblables à ceux du sang. Leur nombre varie suivant le stade d'évolution de l'organe et suivant l'espèce considérée (1). On les voit déjà pendant l'histogenèse; ils augmentent de nombre pendant l'involution. On les trouve particulièrement dans la substance médullaire, autour des vaisseaux. Ils se voient à peu près chez toutes les espèces; ils sont particulièrement nombreux chez les Oiseaux où ils forment souvent des amas considérables, dans les septa conjonctifs, dans la substance médullaire des lobules. Ils envahissent les corpuscules de Hassall; de plus, ils s'accumulent en certains points, repoussent les cellules du réticulum, et forment des nids ou même de grands kystes qui en sont absolument remplis. Leur noyau est polymorphe ou double et leur protoplasma bourré de grains acidophiles. Ces cellules sont identiques aux leucocytes granuleux du sang de l'espèce considérée; ce sont des cellules migratrices venues du sang. Chez les Mammifères, les leucocytes migrants du thymus sont moins nombreux; ce sont des polynucléaires, semblables à ceux du sang; leurs granulations sont faciles à mettre en évidence chez le lapin et chez le cobaye. Les véritables cellules éosinophiles sont moins nombreuses que les polynucléaires.

Ces leucocytes migrants augmentent considérablement de nombre pendant l'involution, soit au cours de l'involution causée par l'inanition (2), soit à la suite de l'irradiation par les rayons X (3). Chez les oiseaux inanitiés, ils remplissent, au sein de la substance médullaire, des cavités considérables. Il est probable qu'ils sont attirés par les produits de désintégration cellulaire qu'ils aident peut-être, par leurs ferments, à transformer; mais la résorption des débris cellulaires est faite presque exclusivement par les cellules du réticulum.

En plus de ces leucocytes migrants venus du sang, on peut voir parfois, dans le thymus, des éléments granuleux semblables aux myélocytes granuleux, présentant des phénomènes de mitose et qui par conséquent, sont nés sur place. Ces cellules existent surtout dans les septa; elles sont rares et n'apparaissent que dans des circonstances particulières, soit pendant l'histogenèse (4), soit à la suite de l'irradiation (5). Nous étudierons plus loin ces foyers de formation en examinant le rôle du thymus dans l'hématopoïèse.

(1) HAMMAR, *An. Anzeiger*, XXVII, 1905.

(2) JOLLY et LEVIN, *S. de Biologie*, 4 novembre 1911.

(3) REGAUD et CRÉMIEU, *S. de Biologie*, 26 avril 1913.

(4) MAXIMOW, *Archiv f. mikr. An.*, LXXIV, 1909.

(5) REGAUD et CRÉMIEU, *S. de Biologie*, 3 mai 1913

**Le réticulum thymique.** — Le tissu qui constitue la charpente du thymus et qui sert de support aux lymphocytes a une structure et une signification spéciales. Les tractus conjonctifs qui accompagnent les vaisseaux de la substance médullaire et qui pénètrent dans la substance corticale, de même que les tractus conjonctivo-vasculaires qui de la capsule pénètrent dans l'écorce ne constituent pas, en effet, la partie importante et essentielle de la charpente.

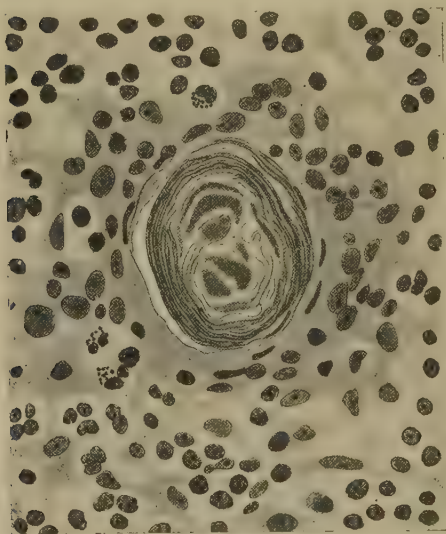


FIG. 568. — Pigeon. Thymus. Corpuscule de Hassall. Union directe du corpuscule avec le réticulum. 630 diam.

Dans la substance médullaire, on voit nettement, déjà avec les méthodes usuelles, que les gros noyaux ovalaires, pauvres en chromatine du réticulum sont contenus dans des corps protoplasmiques à prolongements massifs, très irréguliers ou anastomosés. Ce réticulum cellulaire existe aussi dans l'écorce, mais il est formé de cellules plus petites et plus rares, à prolongements plus délicats. Ce réticulum cellulaire apparaît beaucoup plus nettement quand on étudie un thymus en voie d'involution avancée, particulièrement dans l'involution rapide consécutive au jeûne ou

à l'application des rayons X; la raréfaction des lymphocytes laisse apparaître la trame cellulaire qui n'a été que peu touchée. Dans ce cas, à la périphérie du lobule, on voit apparaître une couche limitante formée de cellules plus ou moins régulièrement contiguës ou cylindriques et appliquées sur une basale qui les sépare du tissu conjonctif environnant.

Cette couche bordante, d'aspect épithélial, est constituée par les cellules du réticulum qui par suite de la raréfaction des lymphocytes reforment une couche épithéliale correspondant aux cellules basales de l'ébauche épithéliale; les cellules de la couche bordante se continuent directement avec celles du réticulum (1). La trame cellulaire du thymus représente, en effet, comme nous le verrons à propos de

(1) HAMMAR. *An. Anzeiger*, XXVII, 1905.



l'histogénèse, l'ébauche épithéliale de l'organe. Cette conception est confirmée par l'étude de l'involution (1) et l'histologie comparée (2).

Les filaments du réticulum thymique étant des prolongements cellulaires, on s'explique qu'ils se colorent peu électivement par les méthodes qui colorent les fibrilles conjonctives. Ce réseau ne forme pas, en effet, des fibrilles conjonctives, comme en fabrique par exemple le réseau cellulaire du ganglion lymphatique embryonnaire. Les fibrilles conjonctives que l'on voit dans le parenchyme thymique ont une autre origine : elles proviennent de la capsule ou du tissu périvasculaire de la substance médullaire ; elles pénètrent profondément dans la masse de l'organe et se trouvent mélangées à sa charpente épithéliale ; mais la continuation de ces fibrilles conjonctives avec le réseau cellulaire n'est qu'une apparence.

On peut cependant mettre en évidence, dans l'intérieur des cellules du réticulum thymique, des filaments spéciaux décrits pour la première fois par *Mietens* et par *Hammar* (3). Elles sont fines, longues, passent dans les prolongements, peu nombreuses, peu serrées. Bien qu'on puisse les voir avec la méthode de Mallory, elles n'ont pas les réactions colorantes des fibrilles conjonctives. Pour les bien mettre en évidence, il faut employer la méthode de Benda, ou l'hématoxyline au fer après des mordancages énergiques, après les mélanges chromo-osmiques ou bichromate-formol. L'absence de gonflement dans les acides étendus n'est pas, comme on l'a dit, une preuve contre leur nature conjonctive, puisque nous connaissons nombre de fibrilles conjonctives qui ne se gonflent pas dans les acides, ne possèdent pas de collagène, comme les fibrilles conjonctives embryonnaires. Peut-être s'agit-il de formations mitochondriales comparables à celles qu'on peut mettre en évidence dans l'épiderme.

Les cellules du réticulum peuvent présenter des mitoses. Elles montrent souvent des phénomènes de dégénérescences de leur noyau.

**Corpuscules de Hassall.** — Les corpuscules concentriques de Hassall constituent l'élément caractéristique du thymus. Ils appartiennent exclusivement à la substance médullaire. Ils apparaissent comme des corps arrondis, de diamètre très variable, allant de 12 à 50  $\mu$  et plus, dont la partie périphérique est formée de cellules aplaties, à noyau étiré, imbriquées comme les écailles d'un bulbe d'oignon.

(1) LEVIN, Th. Paris, 1912 ; — CRÉMIEU, Th. Lyon, 1912.

(2) HAMMAR, *Archiv f. mikr. An.*, LXXIII, 1909 ; — JOLLY, *Archives d'an. micr.*, XVI, 1915.

(3) HAMMAR, *Ergebnisse der Anatomie*, XIX, 1909.

Ils ressemblent beaucoup aux globes épidermiques des tumeurs épithéliales, auxquels on les a depuis longtemps comparés ; ils ont du reste absolument la même nature, la même origine et la même signification. La partie centrale, dégénérée, peut présenter plusieurs aspects : le plus souvent, elle est formée de minces et nombreuses lamelles concentriques, réfringentes, d'aspect kératinisé, ressemblant aux squames épidermiques. Ces lamelles entourent souvent une partie tout à fait centrale dans laquelle la disposition lamelleuse ne se voit plus ; on aperçoit seulement des masses homogènes ou granuleuses colorées de la même manière. Dans d'autres cas, la disposition lamelleuse est moins bien représentée : tout le centre du corpuscule est occupé par des masses homogènes, assez grosses, ou en forme de fines gouttelettes, que certains auteurs ont comparé à la substance colloïde de la thyroïde. Mais il ne s'agit là que d'une analogie superficielle.

La dégénérescence des cellules du corpuscule de Hassall n'est pas, comme le croyaient les anciens auteurs, constituée par une dégénérescence graisseuse. Cependant, les cellules du corpuscule peuvent contenir des gouttelettes de graisse ; elles existent aussi dans les cellules du réticulum (1).

Les cellules du corpuscule contiennent très souvent, chez les Mammifères surtout, des granulations de taille variable, réfringentes et colorables par les colorants nucléaires. Un bon objet pour les étudier est le thymus du cobaye nouveau-né. Ces grains sont d'origine nucléaire ; ils sont formés par de la chromatine dégénérée. Les noyaux des corpuscules de Hassall subissent en effet une dégénérescence distincte de la pycnose : le réseau chromatique se résout en grains, la membrane nucléaire disparaît, on voit des champs nucléaires granuleux, puis les grains sont mis en liberté dans le cytoplasme ; ils peuvent s'agglomérer en grosses gouttelettes. Dans certaines cellules, la membrane nucléaire ne disparaît qu'après que les grains de chromatine sont passés dans le cytoplasme ; le noyau apparaît comme vidé de sa chromatine. Cette dégénérescence nucléaire rappelle celle des cellules du cristallin. Lorsqu'elles sont mises en liberté, ces granulations ont encore toutes les réactions de la basichromatine ; à une phase plus avancée de leur évolution, elles prennent les colorants acides (2). Une dégénérescence nucléaire analogue,

(1) HOLMSTRÖM, *Archiv f. mikr. Anatomie*, LXXVII, 1911 ; — LEVIN, Th. Paris, 1912.

(2) Ces grains ont été identifiés à l'éléidine par LETULLE et NATTAN-LARRIER (*S. de Biologie*, 3 mai 1902), mais les deux substances diffèrent par quelques réactions (LEVIN, Th., 1912), ce qui ne préjuge nullement de la nature de l'éléidine.

aboutissant à la mise en liberté de grains peut se voir dans les cellules du réticulum.

Les corpuscules de Hassall sont surtout nombreux et bien caractérisés dans le thymus des Mammifères, et particulièrement chez l'homme, le chat, le cobaye, le chien, etc. Ils sont plus petits et plus rares chez le rat et la souris. Chez l'homme, le chat, le cobaye, on peut trouver des corpuscules volumineux paraissant dus à la confluence de plusieurs corpuscules.

Chez les Oiseaux, les corpuscules de Hassall sont moins volumineux et moins nombreux que chez les Mammifères; mais ils ne sont pas absolument rares. Au lieu d'apparaître, comme chez les Mammifères, plongés en plein tissu lymphoïde et entourés de toutes parts, par les lymphocytes, on les trouve souvent situés au milieu de groupes cellulaires ayant un aspect épithélial. Dans certains cas, les cellules périphériques du corpuscule apparaissent en continuité directe avec les cellules du réticulum. Cette disposition, visible chez les Mammifères et surtout chez les Oiseaux, devient beaucoup plus apparente dans les thymus involués, à cause de la raréfaction des lymphocytes. Ces différents faits tendent à nous montrer que le réticulum, les cordons épithéliaux et les corpuscules sont des aspects divers d'un même tissu.

Chez les Vertébrés inférieurs, les corpuscules de Hassall sont beaucoup moins développés; de véritables corpuscules de Hassall sont même absolument exceptionnels chez les Batraciens et les Poissons.

**Nature des corpuscules de Hassall.** — Lorsque l'origine épithéliale embryonnaire du thymus eut été démontrée, la plupart des auteurs considérèrent les corpuscules de Hassall comme des restes embryonnaires, comme un reliquat de l'ébauche épithéliale. Mais cette manière de voir dut être modifiée lorsqu'on eut montré que pendant la vie embryonnaire, chez l'homme, et même après la naissance, pendant les premiers mois de la vie, les corpuscules de Hassall continuaient à se développer et à augmenter de volume et de nombre (1).

Chez l'homme, ils apparaissent dans la 2<sup>e</sup> moitié du 3<sup>e</sup> mois de la vie fœtale (2). Ils augmentent de nombre progressivement. Pendant la période d'involution physiologique, il continue à s'en former de nouveaux. Chez le lapin, c'est au moment de la maturité sexuelle

(1) WALLISCH, *Archiv f. mikr. Anatomie*, LXIII, 1904; — HAMMAR, *An. Anzeiger*, XXVII, 1905.

(2) HAMMAR, *An. Anzeiger*, 1905.

qui coïncide avec le plus grand développement du thymus, que le volume formé par l'ensemble des corpuscules est le plus grand (1). Chez le canard, ils commencent à apparaître dans les premiers jours qui suivent l'éclosion et ils augmentent ensuite de nombre (2). La formation d'un nouveau corpuscule est annoncée par l'hypertrophie d'une cellule du réticulum autour de laquelle viennent se déposer les cellules voisines qui s'aplatissent en forme d'écaïlles.



FIG. 569. — Cobaye jeûneur. Thymus. Kyste d'involution formé par la confluence de corpuscules de Hassall.

H, corpuscule de Hassall isolé; — M, cellule myoïde ronde; — L, tissu lymphoïde de la substance médullaire. 165 diam.

Ces résultats ont été confirmés par l'étude de l'involution expérimentale (3). Ici, on voit les corpuscules augmenter de volume par l'effort de nouvelles cellules du réticulum; ils sont ensuite engloutis dans des kystes d'involution formés par leur confluence; enfin ils réapparaissent par formation de nouveaux corpuscules aux dépens du réticulum. Ces phénomènes existent aussi

à l'état normal, les corpuscules se renouvelant à la périphérie par l'apport de cellules du réticulum et se détruisant au centre. Les corpuscules de Hassall ne représentent donc pas un simple reliquat embryonnaire; ce ne sont pas des formations fixes, mais des corps en perpétuelle évolution; pendant toute la vie du thymus, ils se renouvellent; il s'en détruit et il s'en forme de nouveaux.

Un certain nombre d'auteurs croient encore à l'origine vasculaire ou

(1) SYK, *An. Anzeiger*, XXXIV, 1909.

(2) LEVIN, Th., Paris 1912.

(3) REGAUD et CRÉMIEU, *S. de Biologie*, 28 octobre et 4 novembre 1911; — JOLLY et LEVIN, *S. de Biologie*, 27 avril 1912.



conjonctive des corpuscules (1). Elle est peu vraisemblable. Il faut remarquer que ceux qui ont soutenu cette opinion se sont adressés justement aux espèces animales (Batraciens, Poissons, Reptiles) chez lesquelles les corpuscules sont peu nombreux, peu caractéristiques et où par conséquent, les confusions sont faciles.

Les théories qui font provenir les corpuscules des petites cellules thymiques ou de dérivés branchiaux (parathyroïdes) inclus dans le thymus, ne sont pas mieux fondées. L'inclusion de parathyroïdes dans le thymus est un fait qui est bien connu aujourd'hui, mais ces glandules incluses sont toutes différentes des corpuscules de Hassall (2).

Les rapports de continuité des corpuscules avec les cellules du réticulum, rapports que les recherches récentes sur l'involution expérimentale ont montré d'une manière si évidente, permettent de conclure que les corpuscules de Hassall sont des centres d'involution des cellules du réticulum. Ce ne sont pas des restes épithéliaux fixes, mais des formations essentiellement mobiles qui apparaissent, se détruisent et réapparaissent.

Le tissu épithélial ne trouvant plus de surface libre au niveau de laquelle ses éléments évolués puissent disparaître, il crée des centres d'involution, les corpuscules, dont les cellules dégénèrent et dont les produits de destruction sont résorbés. Dans les organes lympho-épithéliaux qui restent en rapport avec une cavité épithéliale, on voit rarement se former de véritables corpuscules concentriques (3).

**Cordons épithéliaux.** — A côté des corpuscules de Hassall et du réticulum, la substance médullaire contient des cordons irréguliers ou de larges zones formées de cellules volumineuses à noyaux vési-

(1) NUSBAUM et MACHOWSKI, *An. Anzeiger*, XXI, 1902; — PRYMAK, *An. Anzeiger*, XXI, 1902; — DUSTIN, *Archives de zoologie exp.*, 1909 et 1914. Il est fort possible, comme l'a vu Pensa chez la vipère, que les cellules qui entourent certains vaisseaux et leur forment une gaine épithélioïde, soient réellement des cellules d'origine épithéliale. En tout cas, ces formations vasculaires sont tout à fait distinctes des véritables corpuscules de Hassall. (Voir Pensa, *An. Anzeiger*, XXVII, 1905.)

(2) La théorie de la nature épithéliale des corpuscules a été exprimée par SCHAMBACHER (*Virchow's Archiv*, CLXII, 1903) d'une manière originale : l'ébauche pharyngée resterait creuse et formerait un canal épithélial pharyngo-thymique persistant longtemps dans l'intérieur de la glande; ce canal se segmenterait secondairement et ses segments seraient les corpuscules de Hassall. Les faits ne justifient pas cette manière de voir.

(3) On n'en voit pas dans la bourse de Fabricius. Ils sont peu caractéristiques dans le thymus des Téléostéens. Ils sont exceptionnels dans l'amygdale. Dans les épithéliomas malpighiens, on voit des corpuscules analogues; ils ont la même signification, ce sont des centres d'involution. Il existe cependant ici une surface d'élimination : seulement l'évolution cellulaire est complètement troublée, d'où la formation tératologique des centres d'involution.

culeux, tassées les unes contre les autres ou ayant un aspect épithélial. Ces cordons épithélioïdes ont été observés depuis longtemps et ils ont été vus chez les Poissons, les Batraciens, les Reptiles et les Oiseaux. Chez les Oiseaux, ils sont très développés.

Comme les corpuscules de Hassal, souvent situés au milieu d'eux, ils représentent un stade évolutif du réticulum dont les cellules sont en ces points, plus étroitement unies. Ces zones épithélioïdes sont fréquemment envahies par des leucocytes migrants qui s'accumulent dans des cavités distinctes des kystes hassaliens, mais qui ont cependant une signification analogue.

Chez les Mammifères, les cordons épithéliaux sont rares ; ils appartiennent surtout à des thymus en involution. Dans l'involution expérimentale rapide, on les voit facilement : ils ont le caractère de zones de contraction du réticulum, vidé, en ces points, de ses lymphocytes.

**Cellules épithélioïdes et myoïdes.** — Le nom de *cellules myoïdes* a été appliqué à deux sortes d'éléments d'aspect différent. Les uns sont de grosses cellules arrondies, paraissant libres, et présentant une striation concentrique : cellules myoïdes rondes. Les autres sont des éléments allongés, fusiformes, en bandelettes, quelquefois ramifiés et présentant une striation transversale plus ou moins nette : cellules myoïdes à striation transversale.

Les cellules myoïdes rondes, ou mieux *cellules épithélioïdes*, sont des éléments assez volumineux, assez régulièrement arrondis, qui se distinguent tout de suite sur les préparations colorées par une couleur nucléaire et une couleur plasmatique grâce à deux caractères très nets : l'aspect réfringent et l'affinité du cytoplasme pour la couleur plasmatique — une striation concentrique plus ou moins apparente. Sur les coupes énergiquement colorées par l'hématoxyline au fer après les mélanges bichromate-formol ou chromo-osmiques, ces cercles concentriques apparaissent formés par de petits éléments allongés en grains de blé ou en bâtonnets. On voit que la striation de ces éléments n'est en rien comparable à la striation des cellules musculaires (1). Leur noyau est en général petit, arrondi, à réseau chromatique serré ; il est souvent dégénéré et fragmenté ; ces phénomènes aboutissent à sa disparition complète dans beaucoup de cellules. Ces faits permettent de penser qu'il s'agit d'éléments en

(1) Le nom de cellules myoïdes ne leur convient donc pas et c'est simplement pour ne pas changer une terminologie usuelle que j'ai gardé provisoirement cette dénomination

involution et que la réfringence du protoplasma, sa colorabilité spéciale expriment aussi cet état d'involution (1).

Ces cellules existent chez les Vertébrés inférieurs, particulièrement chez les Batraciens, pendant l'involution saisonnière, chez les Reptiles et chez les Oiseaux. Elles sont moins nombreuses chez les Mammifères. Elles ont été rapprochées avec raison des corpuscules de Hassall, et beaucoup d'auteurs les nomment « corpuscules de Hassall monocellulaires ». Elles constituent en effet un des aspects de l'involution du réticulum : elles représentent des cellules involuées isolément, tandis que les corpuscules correspondent à des groupes cellulaires en involution. Les cellules myoïdes rondes sont ordinairement libres; on peut les voir parfois unies directement aux cellules du réticulum, dont elles proviennent. Dans le thymus de l'animal jeuneur, chez les Oiseaux, elles augmentent de nombre et leurs relations avec le réticulum apparaissent plus nettement.

Ces éléments, qui n'ont aucun rapport avec des cellules musculaires, sont des cellules du réticulum transformées; elles représentent un des aspects, une des formes d'involution de la charpente épithéliale du thymus (2).

Les *cellules myoïdes à striation transversale* ou à myofibrilles (3) ont un aspect tout différent : elles sont allongées, en forme de bandelettes, souvent ramifiées à leurs extrémités. Elles présentent une striation transversale qui rappelle la striation musculaire; mais dans certains éléments, la striation est incomplète ou bien l'on observe

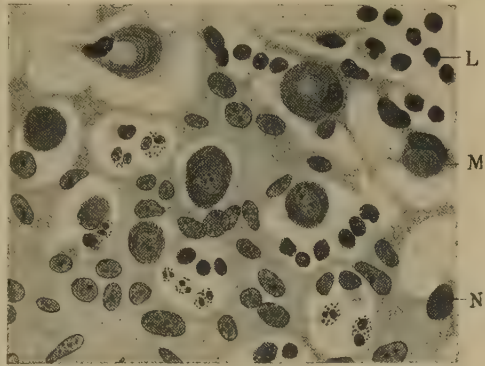


FIG. 570. — Pigeon jeuneur. Coupe du thymus en involution. Raréfaction des lymphocytes. Formation de cellules myoïdes rondes aux dépens du réticulum.

L, lymphocytes; — M, cellules myoïdes; — N, noyaux du réticulum épithélial. 750 diam.

(1) On trouve, dans les épithéliomas malpighiens, des cellules analogues, qui sont des cellules ayant subi, isolément, une kératose spéciale. La réfringence, la colorabilité, les transformations nucléaires sont semblables. On y voit des couches concentriques. L'identité de nature est manifeste. L'origine épithéliale des cellules myoïdes rondes est cependant énergiquement combattue par DUSTIN (Voir DUSTIN, *Archives de biologie*, 1911 et 1913).

(2) JOLLY et LEVIN, *Soc. de Biologie*, 27 avril 1912.

(3) Encore nommées : rhabdomyoïdes.

seulement une différenciation fibrillaire. Ces singuliers éléments sont exceptionnels chez les Mammifères, mais on les observe chez les Reptiles et les Vertébrés inférieurs.

Les avis sont encore partagés sur leur nature : les uns y voient de véritables éléments musculaires, d'origine mésodermique, étrangers au thymus et inclus secondairement au cours du développement, dans l'ébauche épithéliale (1). D'autres les considèrent comme de véri-

tables éléments thymiques différenciés aux dépens du réticulum, avec lequel on peut constater parfois leur relation directe. Elles représenteraient ainsi des cellules du réticulum différenciées. La nature épithéliale du réticulum n'est pas une raison *a priori* de refuser à ces éléments la valeur de véritables éléments musculaires ; car nous connaissons des exemples de muscles qui, comme ceux de l'iris, des glandes sudoripares, sont d'origine ectodermique (2). Mais la raison d'une pareille différenciation dans le thymus nous échappe absolument.

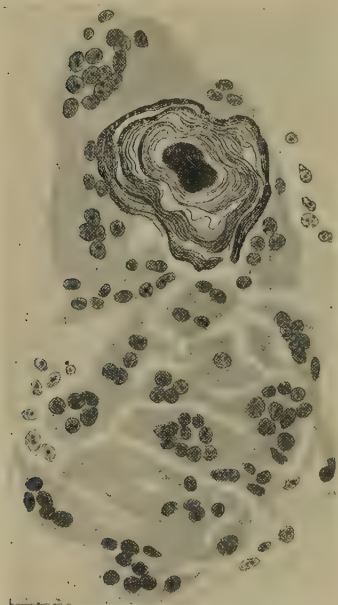


Fig. 571. — Thymus. Pigeon renourri pendant 15 jours après un jeûne aigu de 8 jours. Formation de plasmodies aux dépens d'un corpuscule de Hassall. 400 diam.

**Cellules géantes.** — On peut observer, dans la substance médullaire du thymus, des cellules géantes à noyaux multiples. Ces masses plasmodiales ont été vues par beaucoup d'auteurs. Elles apparaissent en assez grand nombre chez les Oiseaux pendant la régénération consécutive à l'involution due au jeûne (3). Elles se forment directe-

ment aux dépens des cellules du réticulum, et souvent aux dépens des cellules périphériques, non kératosées, d'un corpuscule de Hassall. Elles paraissent, dans certains cas, constituer un mode de dispa-

(1) Ces fibres musculaires vraies, d'origine exogène, ont été vues aussi dans les tonsilles, la moelle osseuse, la glande pinéale, etc. Mais, dans le thymus, elles paraissent s'arrêter dans les septa. Voir HAMMAR, *An. Anzeiger*, 1905; — WEISSENBERG, *Archivf. mikr. Anatomie*, LXX, 1907; — DUSTIN, *Archives de zool. exp.*, 1909.

(2) HENNEGUY (*C. R. Ac. des sciences*, 1909) a montré l'existence de véritables fibrilles musculaires striées différenciées dans l'intérieur des cellules épithéliales de revêtement de l'œsophage de certains Bryozoaires.

(3) LEVIN, *Th.*, 1912.



rition du corpuscule. Elles doivent en tous cas être considérées comme représentant un des aspects de l'involution de la charpente épithéliale thymique.

Le mécanisme de la multiplication des noyaux dans ces masses plasmodiales n'est pas très facile à déterminer ; la mitose n'y prend aucune part ; mais on voit des divisions directes, des clivages et il y a aussi des fusions de cellules. Ces masses, à un stade avancé de leur évolution, se fragmentent, se disséminent et dégèrent ; peut-être, à ce moment, certaines parties d'entre elles sont-elles capables de survivre et de reconstituer un réticulum ; c'est là un point insuffisamment éclairci. Le protoplasma de ces cellules géantes contient souvent des cavités canaliculées qui ressemblent aux canalicules de Holmgren.

**Cellules muqueuses. Cellules à cuticule simple ou ciliée.** — En dehors des cellules cylindriques muqueuses qui peuvent revêtir certains points des kystes thymiques, on peut rencontrer dans le parenchyme même de l'organe, chez les Vertébrés inférieurs (Batraciens, Téléostéens, Sélaciens), des cellules portant des masses ayant les réactions colorantes du mucus. Elles appartiennent au réticulum. Leur signification n'est pas connue ; peut-être la substance hyaline qu'elles contiennent provient-elle de la transformation de fragments protoplasmiques incorporés.

Chez les Batraciens et les Reptiles (1), on peut voir aussi dans le thymus des cellules dans lesquelles une grosse vacuole est limitée par une cuticule ou une bordure en brosse ou une bordure ciliée. Il s'agit là d'une différenciation particulière des cellules du réticulum. Par confluence, les vacuoles ciliées peuvent former de petits kystes.



FIG. 572. — Cobaye jeuneur. Thymus. Kyste d'involution formé aux dépens d'un corpuscule de Hassall. Il contient de nombreux leucocytes en voie de dégénérescence.

(1) HAMMAR, *An. Anzeiger*, 1905 ; — PENZA, *An. Anzeiger*, 1905 ; — DUSTIN, *Archives de zool. exp.*, 1909.

**Kystes thymiques. Kystes d'involution.** — La substance médullaire contient fréquemment des formations kystiques dont l'existence est connue depuis longtemps et dans lesquelles les anciens auteurs avaient cru reconnaître parfois la « cavité centrale » ou le « canal central » de la glande. Ces kystes sont très variables de dimension et d'aspect. La plupart ont un revêtement formé de cellules cubiques ; d'autres sont revêtus de cellules prismatiques à cuticule, à bordure en brosse ou à cuticule ciliée. Ils semblent avoir plusieurs

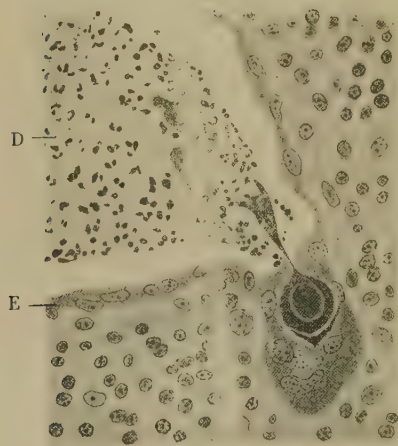


FIG. 573. — Cobaye jeuneur. Thymus en involution. Corpuscule de Hassall expulsant son contenu dans un kyste d'involution.

E, épithélium de revêtement du kyste; — D, contenu du kyste formé de débris cellulaires et de leucocytes. 375 diam.

origines. Certains sont formés par la confluence de vacuoles ciliées intra-cellulaires dont nous avons parlé plus haut. D'autres semblent être de véritables restes embryonnaires, provenant de la 3<sup>e</sup> ou 4<sup>e</sup> poche branchiale, soit de l'ébauche thymique elle-même, soit encore de l'atrophie secondaire d'une corne thymique. Ces faits sont encore mal connus.

Une dernière catégorie de kystes paraît en rapport avec l'involution de l'organe. Ces kystes se voient avec la plus grande netteté pendant l'involution expérimentale. Les uns sont formés aux dépens des corpuscules de Hassall augmentés de volume, et dont le centre, dégénéré et devenu

kystique, est envahi par des leucocytes migrants. D'autres sont dus à l'accumulation, en certains points, de lymphocytes dégénérés ou de leucocytes migrants dans le réticulum. D'autres enfin sont le résultat d'une involution énergique et rapide du réticulum. On peut leur réserver le nom de kystes d'involution. Ils sont surtout nets chez les Mammifères. On les observe facilement chez le jeune cobaye, pendant l'involution rapide du jeûne. Les corpuscules de Hassall constituent alors des centres de condensation énergétique du réticulum. Ce mouvement centripète arrive à rapprocher les corpuscules qui confluent pour former de grandes cavités. La paroi du kyste est revêtue de cellules cylindriques basses fusionnées et en relation directe avec le réticulum. Tout autour du kyste, on voit des corpuscules de Hassall, dont certains sont accolés à la paroi du kyste

et prêts à y être absorbés. Certains s'y ouvrent et expulsent leur contenu kératinisé dans la cavité kystique.

Ainsi les corpuscules, centres d'involution, confluent eux-mêmes pour former des kystes d'involution. Lorsque les débris cellulaires du kyste ont été résorbés et que le réticulum voisin s'est repeuplé de lymphocytes, après la régénération qui suit le jeûne par exemple, la cavité peut persister, avec son revêtement épithélial plus ou moins net : d'où l'explication d'un certain nombre de kystes thymiques, qui sont les reliquats et l'indice d'une involution antérieure (1).

**Capsule. Septa. Tissu conjonctif. Nerfs et vaisseaux.** — La capsule conjonctive qui entoure le thymus envoie entre les lobules de minces cloisons qui dans l'organe normal, bien développé, ne contiennent qu'un très petit nombre de cellules adipeuses et de cellules migratrices. De ces septa partent des cloisons incomplètes qui s'enfoncent plus ou moins dans la substance corticale des lobules et en festonnent le pourtour.

De la capsule et des cloisons, le tissu conjonctif pénètre avec les vaisseaux dans le parenchyme thymique. Les fibrilles qui partent de ces gaines conjonctives périvasculaires pour pénétrer entre les cellules thymiques sont très peu abondantes. Dans la sclérose atrophique de l'organe, qui accompagne l'involution expérimentale, le tissu conjonctif qui envahit le thymus part surtout de la capsule périphérique.

Nous étudierons plus loin les foyers hémopoïétiques que l'on peut observer dans le tissu conjonctif du thymus. Chez les Batraciens et les Reptiles, la capsule du thymus contient des cellules pigmentaires qui donnent parfois un aspect grisâtre et marbré à la surface de l'organe : elles pénètrent dans le tissu conjonctif des septa. Chez les Mammifères, les aspects bronzés que peut présenter quelquefois le thymus ne tiennent pas à la présence de cellules pigmentaires, mais à du pigment sanguin, libre ou phagocyté, trace d'anciennes hémorragies. Chez les Oiseaux, on peut voir parfois de véritables cellules pigmentaires, mais elles sont exceptionnelles.

Les artères principales du thymus abordent l'organe par la substance médullaire et c'est de là que leurs ramifications pénètrent dans la substance corticale où elles forment un réseau capillaire. Celui-ci s'ouvre dans de grosses veines situées dans le tissu conjonctif interlobulaire. Tel est le dispositif principal. Il existe aussi, dans la substance médullaire, des veines, qui reçoivent une partie du sang de la substance corticale. On peut voir aussi de fines artères interlobulaires qui pénètrent directement dans la substance corticale, au niveau des cloisons secondaires qui la festonnent.

Les lymphatiques du thymus sont mal connus. Les veines interlobulaires sont accompagnées par des lymphatiques valvulés. De ces lymphatiques partent

(1) HAMMAR a décrit chez le chien des kystes consécutifs à la fonte d'une portion nécrosée du parenchyme thymique dont la paroi est formée secondairement par une disposition épithélioïde des cellules du réticulum. On peut voir de pareilles formations dans la bourse de Fabricius où elles sont, du reste, exceptionnelles.

des vaisseaux afférents qui formeraient sous la capsule un réseau et qui, après avoir donné des capillaires lymphatiques dans la substance corticale, verseraient la lymphe dans le système efférent de la substance médullaire. Cette manière de voir a été influencée par l'idée d'une analogie avec les ganglions. Il n'existe jamais sous la capsule de sinus comparable au sinus périphérique des ganglions et les voies lymphatiques du thymus paraissent en tous cas beaucoup moins développées que dans ces organes.

Les nerfs sont aussi peu connus. Par la méthode de Golgi, on réussit à imprégner, autour des artères, des fibrilles nerveuses semblables à celles que nous avons décrites dans la rate. De ce plexus vasculaire, formé de fibres sympathiques, partent des rameaux qui paraissent se terminer dans la substance médullaire par de petits renflements (1).

### MORPHOLOGIE COMPARÉE

**Thymus des Poissons osseux** — En étudiant la structure du thymus, nous avons pris pour type de notre description celui des Mammifères qui est le plus différencié. Nous avons indiqué en

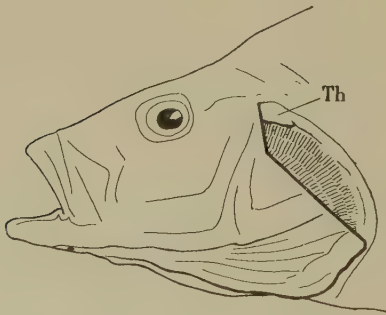


FIG. 574. — Situation du thymus chez un poisson osseux (*Perca fluviatilis*). La partie postérieure de l'opercule a été réséquée pour montrer le thymus, Th.

passant les différences structurales que présente celui des autres Vertébrés. La disposition générale est la même; l'organe est seulement moins découpé que chez les Mammifères. Sur la coupe d'un des lobes, chez un oiseau, par exemple, on aperçoit le plus souvent une substance médullaire commune, festonnée à la périphérie, la substance corticale ne présentant qu'une ébauche de lobulation; c'est ce que l'on voit aussi chez les Reptiles et les Batraciens. Chez les Mammi-

fères, les corps de Hassall sont très développés; ils le sont moins chez les Oiseaux et les Reptiles dont le réticulum est condensé par places en cordons épithélioïdes. Chez les Batraciens, on ne trouve pas de véritables corps de Hassall et l'involution du réticulum produit de grosses cellules isolées qui sont les cellules myoïdes rondes (2). Mais chez ces différents Vertébrés, et il en est

(1) BOVERO, *Giorn. d. R. acc. di medicina di Torino*, 1899.

(2) Pour le thymus des Batraciens, voir DUSTIN, *Archives de biologie*, 1911, 1913 et 1920. — Pour le thymus des Reptiles, voir DUSTIN, *Archives de zoologie exp.*, 1909 et 1914. — Pour le thymus des Oiseaux, voir LEVIN, Thèse Paris, 1912. — Pour les Sélaciens, voir HAMMAR, *Zool. Jahrbücher*, XXXII, 1911.



de même chez les Sélaciens, le thymus apparaît comme un organe distinct qui a perdu tout rapport de continuité avec le pharynx. Il n'en est plus de même chez les Poissons osseux dont le thymus a pour cette raison un intérêt considérable, car son étude apporte des faits importants pour la solution des problèmes d'histogenèse qui se posent à propos de cet organe.

Le thymus des Téléostéens occupe en effet une place à part.

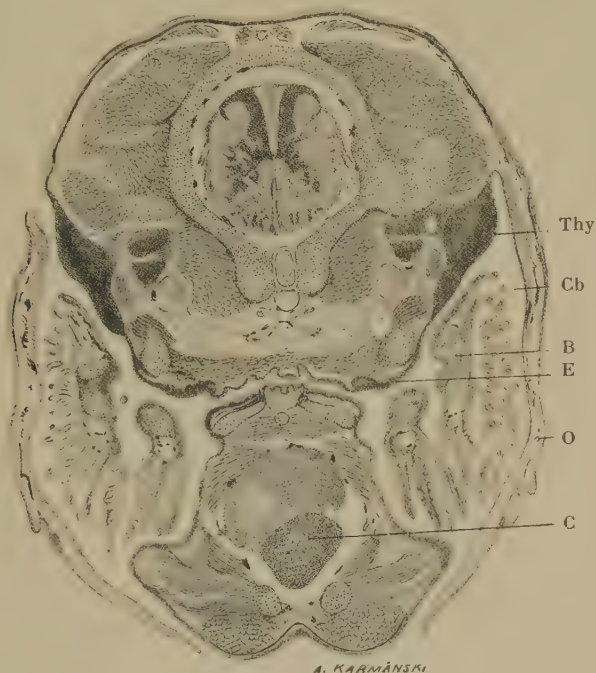


FIG. 575. — Jeune truite, 1 mois après l'éclosion. Coupe transversale de toute la tête passant par les deux thymus.

*Thy*, thymus, se continuant avec l'épithélium qui revêt la cavité branchiale. — Du côté gauche de la figure, la coupe passe en arrière de l'insertion de l'opercule; — *Cb*, chambre branchiale; — *B*, branchie; — *E*, épithélium pharyngien; — *O*, opercule; — *C*, cœur, 23 diam.

Contrairement à ce qui existe pour le thymus des autres animaux, l'organe ne se sépare pas de la matrice épithéliale qui lui a donné naissance. Pendant toute son évolution, il reste en continuité avec l'épithélium pharyngé. L'organe apparaît, chez les individus développés, comme une papule blanchâtre plus ou moins étendue et plus ou moins saillante que présente la muqueuse de la face interne de la chambre branchiale, au niveau de l'insertion de l'opercule. Des coupes transversales de toute la tête pratiquées, après inclusion à la celloidine, sur des individus de petite taille fixés *in toto* montrent

les rapports de l'organe avec les parties profondes. Quelquefois, il constitue un simple renflement lenticulaire et répond bien à la dénomination de *thymus en plaque* (*Esox*, *Labrus*, *Perca*, etc.). Chez certaines espèces (*Cyprinus gobicus*, *Leuciscus*, etc.), on le voit s'enfoncer davantage sous forme d'un renflement bulbeux dont le point d'insertion à la muqueuse pharyngée peut même être étranglé. Chez d'autres enfin, comme chez *Cyprinus carassius* le thymus tend à se séparer de l'épithélium pharyngé; ce type forme un passage au thymus des autres vertébrés (1).

Sur les coupes de thymus, l'épithélium pharyngé apparaît très épaissi : il est infiltré de lymphocytes et se continue insensiblement avec l'épithélium voisin. Le tissu conjonctif sous-jacent envoie dans la plaque thymique des tractus vasculaires ramifiés; la basale les accompagne dans leur pénétration. Lorsque la coupe a sectionné transversalement un de ces tractus, on voit le vaisseau entouré de couches concentriques de tissu conjonctif. Cet aspect a prêté plus d'une fois à confusion avec les corpuscules de Hassall qui sont assez rares ici.

Le tissu conjonctif sous-thymique, séparé ordinairement par une basale du tissu thymique proprement dit, est infiltré plus ou moins de lymphocytes. Quant au tissu thymique, sa charpente, formée par l'épithélium pharyngé, est cellulaire et épithéliale. Cette charpente cellulaire n'est pas partout la même; elle est en général hypertrophiée dans les parties profondes et centrales, tandis que plus superficiellement, le réseau est plus serré et l'infiltration lymphoïde plus dense; enfin, tout à fait à la surface, les lymphocytes se raréfient et les cellules épithéliales apparaissent avec plus de netteté. En partant de la profondeur, on trouve donc, successivement, une couche claire peu dense, une couche dense et une zone superficielle épithéliale (2).

Ainsi compris, le thymus des Téléostéens nous apparaît comme une transformation lymphoïde localisée de l'épithélium du pharynx. C'est ce que confirme l'étude de l'histogenèse.

### DÉVELOPPEMENT DU THYMUS

Le thymus est un dérivé branchial, c'est-à-dire un organe formé

(1) HAMMAR, *Archiv f. mikr. Anatomie*, LXXIII, 1909.

(2) Cette zone superficielle a été nommée couche bordante par Hammar, qui a appelé substance corticale la couche dense. Ces dénominations ont été données par analogie avec la structure du thymus des autres vertébrés; mais il n'y a là, en réalité, aucune homologation vraie. Chez les Téléostéens, chez lesquels le thymus s'est développé en surface, la véritable zone bordante homologue à celle des Mammifères ne peut être qu'au contact de la basale, c'est-à-dire profonde.

aux dépens des fentes branchiales. C'est le mieux connu et le plus typique de ces dérivés qui comprennent : les thymus, les glandules branchiales (corpuscules épithéliaux, parathyroïdes, corpuscules thymiques, etc.), les glandes post-branchiales formées par des évaginations du pharynx situées en arrière des fentes branchiales proprement dites.

Chez les Sélaciens dont l'appareil branchial est particulièrement typique, la portion antérieure de l'intestin s'ouvre sur les côtés du cou par de larges orifices en forme de fentes transversales ou obliques : ce sont les fentes branchiales. Chaque fente est séparée de la suivante par un arc branchial ; chacune est tapissée par un prolongement de la muqueuse pharyngée qui se continue au niveau de ces orifices avec le revêtement cutané (1). Il existe en général 5 fentes, en réalité 6, dont la première constitue l'évent. Chez certaines espèces, le nombre des fentes peut être plus considérable. Les ouvertures n'apparaissent pas d'emblée. Au cours du développement embryonnaire, on voit se former, entre les arcs branchiaux,

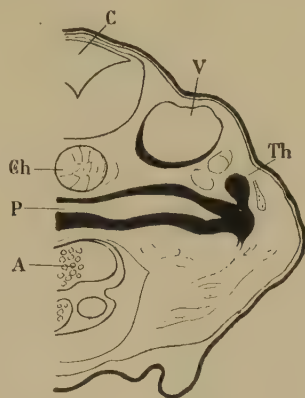


FIG. 576. — Têtard de grenouille (*R. temporaria*). Coupe transversale de la tête au niveau de la 2<sup>e</sup> fente branchiale (poche viscérale) pour montrer les rapports de l'ébauche thymique, Th.

Ch. corde dorsale ; — P. pharynx ; — A. bulbe artériel ; — C. vésicule cérébrale (rhombocéphale) ; V, vésicule auditive. D'après DUSTIN.

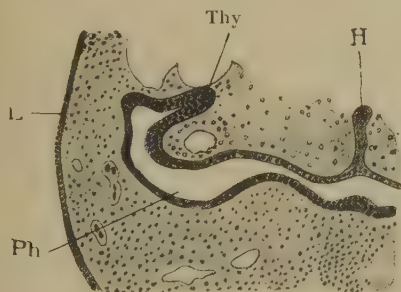


FIG. 577. — Coupe transversale dans la région de la 2<sup>e</sup> poche branchiale d'un embryon d'orvet.

E. ectoderme ; — Ph, pharynx ; — H, notochorde ; — Thy, ébauche thymique. D'après SAINT-RÉMY et PRENANT.

des sillons externes ectodermiques, et du côté de l'intestin, des sillons endodermiques (poches pharyngées, poches branchiales) qui s'avancent les uns vers les autres et finissent par se fusionner. Chez les Poissons osseux, les fentes branchiales s'ouvrent dans la chambre branchiale recouverte par l'opercule. Chez les Batraciens, les Reptiles, les Oiseaux et les Mammifères, les fentes branchiales existent aussi, mais seulement pendant la vie embryonnaire. Elles sont encore au nombre de 8 chez les Batraciens et les Reptiles. Chez les Oiseaux, on n'en trouve que 4, incomplètement ouvertes. Enfin, chez les Mam-

mifères, il en existe aussi 4, mais qui ne s'ouvrent pas ou s'ouvrent incomplètement. Les sillons ectodermiques et les poches pharyngées ne sont séparés

(1) Voir VIALLETON, *Morphologie des Vertébrés*, Paris, 1911, et BRACHET, *Traité d'Embryologie des Vertébrés*, Paris, 1921.

que par une mince lame de mésenchyme ou bien ils forment une plaque cellulaire endo-ectodermique (1).

Pour étudier la formation du thymus aux dépens de l'épithélium des fentes branchiales, il faut faire, chez des embryons déterminés, des coupes sériees bien orientées, transversales, frontales et sagittales, qui peuvent être utilisées pour des reconstructions plastiques.

Chez les Sélaciens, le thymus est formé par des bourgeons de l'extrémité dorsale des cinq fentes branchiales viscérales. Le 4<sup>e</sup> (ébauche IV) reste petit et le 5<sup>e</sup>

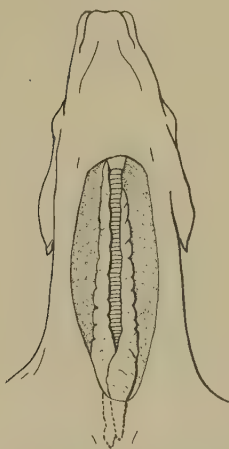


FIG. 578. — Veau. Fœtus de 46 cm. Face antérieure du cou pour montrer la situation du thymus.

(ébauche V) disparaît généralement. L'évent ne donne pas de bourgeon thymique. Chez certaines espèces possédant un plus grand nombre de fentes branchiales, les ébauches se multiplient. Chez les Téléostéens, l'ébauche thymique est formée par de simples épaissements dorsaux de l'épithélium des cinq fentes branchiales. Mais ici, toute la région branchiale est condensée, et les ébauches thymiques se fusionnent de bonne heure en une masse unique, avant même que leur séparation d'avec les fentes soit effectuée.

Chez les Batraciens urodèles, le thymus naît sous forme de bourgeons compacts de l'épithélium des poches dorsales I à V. La première ébauche apparaît chez l'axolotl au moment où la larve vient d'éclore. Les bourgeons I et II disparaissent rapidement; les bourgeons III, IV, V, seuls subsistent (2). Chez les Anoures, le thymus provient seulement de la paroi dorsale des fentes I et II. On aperçoit les ébauches chez des larves de grenouille et de crapaud qui viennent de quitter l'œuf depuis quelques jours. L'ébauche I est faiblement développée, et disparaît de bonne heure; elle peut manquer. Il existe à ce sujet des différences entre

les espèces. C'est ce qu'on constate aussi chez les Reptiles. Chez *Lacerta*, *Anguis*, la première fente donne seulement un bourgeon dorsal transitoire, la 2<sup>e</sup> et la 3<sup>e</sup> donnent des bourgeons dorsaux persistants. Chez *Coluber*, *Tropidonotus*, le thymus naît, au contraire, des fentes IV et V (3).

Chez les Oiseaux, le développement du thymus a été bien étudié chez le poulet. Il existe ici 4 fentes bien développées; le thymus se forme aux dépens de la 3<sup>e</sup> et de la 4<sup>e</sup> (4). La troisième fente branchiale est couverte à l'extérieur; la paroi dorsale de la poche endodermique s'épaissit, bourgeonne et donne naissance à un cordon thymique qui remonte le long de la face antérieure de la veine jugulaire, contourne son côté externe et s'étend sur toute la longueur du cou en prenant un aspect bosselé. La 4<sup>e</sup> poche endodermique ne s'ouvre jamais à l'extérieur. Sa région dorsale et supérieure donne une ébauche assez rudimentaire qui va s'unir à l'ébauche III.

(1) Chez l'homme, la première fente s'ouvre. Les fentes branchiales ne servant pas à la respiration chez les Vertébrés supérieurs, on comprend que leur ouverture soit en régression, et qu'elle soit, par suite, inconstante.

(2) MAURER, in *Hertwig's Handbuch*, 1906, et *Morph. Jahrbuch*, 1888.

(3) VAN BEMMELN, *Zool. Anzeiger*, 1886 et 1887; — SAINT-REMY et PRENANT, *Archives de biologie*, XX, 1904.

(4) VERDUN, *Thèse sciences*, Paris, 1898. Cf. aussi HELGESSON, *An. Anzeiger*, XLIII, 1913.



Chez les Mammifères (1), le thymus provient principalement de la 3<sup>e</sup> fente branchiale et accessoirement de la 4<sup>e</sup>. Il se forme aux dépens d'ébauches de la face ventrale de la fente. Chez les Ruminants qui, comme le veau, le mouton, possèdent un thymus bien développé, à la fois cervical et thoracique, l'ébauche principale-formée par le 3<sup>e</sup> poche, se développe en longueur et constitue l'ensemble du thymus cervico-thoracique. L'ébauche IV est accessoire et inconstante et c'est probablement à tort que certains auteurs ont attribué la formation du thymus thoracique et du thymus cervical à des métamères différents.

Chez l'homme (2) et chez les Carnassiers qui n'ont qu'un thymus thoracique, c'est encore l'ébauche III qui constitue l'ébauche principale et forme presque tout le thymus. L'ébauche IV est inconstante, accessoire et ne subit que très tard et partiellement la transformation lymphoïde. L'organe embryonnaire s'accroît vers le thorax et sa portion supérieure, cervicale, disparaît secondairement.

Chez les animaux à thymus purement cervical, comme le cobaye et la taupe, l'ébauche se forme aussi aux dépens de la 3<sup>e</sup> poche (3). Chez la taupe, la portion thoracique s'atrophie secondairement. Chez le cobaye, l'absence du thymus thoracique ne tient pas à une atrophie secondaire mais plutôt à une absence de développement : l'ébauche ventrale formée par la 3<sup>e</sup> poche se développe peu vers le thorax et le thymus définitif garde sa situation originelle.

L'étude du développement du cobaye a soulevé un autre problème, celui de la participation de l'ectoderme à la formation du thymus. Si l'on suppose les fentes branchiales ouvertes à l'extérieur avant la formation des ébauches, l'union des deux feuillettes rendra plus difficile la détermination de l'origine endo ou ectodermique de l'organe et c'est en partant de cette idée que plusieurs auteurs ont admis la participation de l'ectoderme à la formation du thymus. En réalité, les choses sont un peu plus compliquées : l'ectoderme forme, chez l'embryon des Mammifères, à la base du cou, un sillon profond (sinus cervical ou précervical) dont la partie profonde s'isole sous forme de vésicule. Chez l'embryon du cobaye, cette vésicule, unie à la 3<sup>e</sup> poche pharyngée et au sillon cervical par un conduit qui disparaît de bonne heure, semble bien être d'origine ectodermique. Elle participerait à la formation du thymus qui, chez le cobaye, serait ainsi un thymus ecto-endodermique (4).

Certains auteurs se sont demandé si l'ébauche thymique ventrale des Mammifères correspondait bien aux ébauches dorsales des autres Vertébrés. Il ne semble pas que l'ébauche ventrale des Mammifères soit une formation nouvelle. *Saint-Remy* et *Prenant* ont montré chez les Reptiles l'existence d'une ébauche ventrale, antérieure, persistante chez les Ophidiens. On peut donc conclure à l'homologa-

(1) *PRENANT, la Cellule*, X, 1894; — *GROSCHUFF, An. Anzeiger*, 1896; — *VERDUN, Th. sc.*, Paris, 1898; — *SOULIÉ et VERDUN, J. de l'Anatomie*, 1897; — *HAGSTRÖM, An. Anzeiger*, LIII, 1921.

(2) *TOURNEUX et VERDUN, J. de l'Anatomie*, XXXIII, 1897; — *HAMMAR, An. Hefte*, XLIII, 1911. Chez l'homme, l'ébauche apparaît chez des embryons de 8 à 12 millimètres, au cours ou à la fin de la 5<sup>e</sup> semaine.

(3) *SOULIÉ et VERDUN, J. de l'anatomie*, 1897; — *VERDUN, Th. sc.*, Paris, 1898; — *SCHAFER et RABL, Sitz. Ak. Wien*, 1908; — *MAXIMOW, Archiv f. mikr. An.*, LXXIV, 1909; — *RUBEN, An. Anzeiger*, XXXIX, 1911; — *RABL, Verh. der an. Gesellschaft*, Leipzig, April 1911.

(4) La vésicule cervicale existe aussi chez d'autres mammifères; mais sa destinée est moins bien connue; elle disparaît plus tôt que chez le cobaye et ne semble pas prendre part à la formation du thymus. Voir aussi, pour la participation de l'ectoderme au thymus du porc, *ZOTTERMAN, An. Anzeiger*, XXXVIII, 1911 et *BADERTSCHER, The Am. J. of Anatomy*, XVII, 1915. — Chez le lapin, le thymus paraît être purement endodermique (*HANSON, An. Anzeiger*, XXXIX, 1911).

tion des deux ébauches et admettre que le point d'implantation du bourgeon thymique s'est déplacé, au cours du développement phylogénique, peut-être, comme le pense *Vialleton*, parce que les parties latérales du cou ne se sont pas développées chez les Mammifères, les arcs branchiaux étant chez eux en régression.

D'après les faits que nous venons d'examiner, la réduction des bourgeons thymiques se produit au cours du développement phylogénique, d'une manière assez irrégulière. Le type primitif, celui des Sélaciens, nous montre l'existence de chaque côté, d'une ébauche à chaque fente. Ces ébauches se réduisent; mais elles se réduisent irrégulièrement, et dans un même groupe, par exemple, chez les Batraciens urodèles et anoures, chez les Reptiles (Lacertiens et Ophidiens), ce ne sont pas les mêmes fentes qui donnent le thymus. Ceci laisse supposer que ce sont des circonstances accessoires qui ont fait que tel ou tel bourgeon branchial a subi la transformation lymphoïde et a donné un thymus. Cette hypothèse trouve un appui dans de récents travaux (1) qui, chez les Chéloniens, montrent que la régénération du thymus complètement involué pendant la saison hivernale peut se faire aux dépens d'une glandule branchiale. Il n'y aurait donc pas entre les dérivés branchiaux de différence absolue.

### HISTOGENÈSE

Pour expliquer la transformation de l'ébauche thymique épithéliale en un organe lymphoïde, deux interprétations principales ont été données : les uns admettent que les cellules épithéliales se sont transformées directement en petites cellules thymiques (2); les autres pensent que les lymphocytes, venus du mésenchyme, se sont substitués aux cellules épithéliales dont les débris, en voie d'invololution, sont représentés par les corps de Hassall. Mais ceux-ci subissent un développement progressif; ils ne peuvent guère être considérés comme des débris. Il faut donc admettre que l'ébauche épithéliale et le mésenchyme ont chacun leur part dans la formation du thymus définitif. Ainsi a pris naissance une nouvelle manière de voir : l'ébauche épithéliale n'a pas disparu, elle a été simplement pénétrée par les lymphocytes migrateurs venus du mésenchyme; cellules épithéliales et leucocytes se sont associés et adaptés les uns aux autres.

Cette opinion, émise d'abord par *Ver Eecke* (3) a été établie sur

(1) AIMÉ, *S. de Biologie*, 1<sup>er</sup> juin et 13 juillet 1912. Voir aussi, sur les rapports des corpuscules épithéliaux et du thymus : ZUCKERKANDL, *An. Hefte*, XIX, 1902.

(2) Pour STÖHR (*An. Hefte*, XLI, 1910), les petites cellules thymiques n'ont que l'aspect extérieur des lymphocytes; elles restent épithéliales d'un bout à l'autre de l'évolution. C'est la même opinion qui est soutenue par DUSTIN qui les appelle pseudo-lymphocytes (*Archives de biologie*, 1913 et 1920). Elles résultent, pour DUSTIN, uniquement de mitoses diminutives (élassotiques) de l'ébauche épithéliale.

(3) VER EECKE, *Bull. de l'Académie royale de médecine de Belgique*, XIII, 1899.

des faits positifs par *Hammar* (1) surtout d'après l'étude de l'histogenèse du thymus des Téléostéens. Elle a reçu l'appui des travaux faits sur l'histologie comparée (2) et sur l'involution du thymus (3).

**Histogenèse du thymus des Téléostéens.** — Le thymus des Téléostéens nous est apparu comme un renflement localisé de la muqueuse du pharynx, infiltré de lymphocytes. Cette structure relativement simple en fait un objet précieux. Ici, les ébauches épithéliales ne constituent pas toujours de véritables bourgeons, mais seulement un épaissement de l'épithélium des fentes, comme le montrent les recherches de *Hammar* chez *Salmo* et *Siphonostoma*.

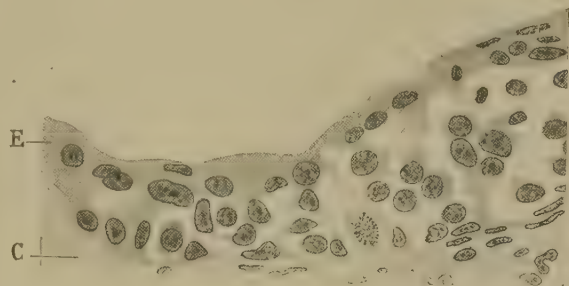


FIG. 579. — Jeune truite, 12 jours après l'éclosion. Coupe du thymus. Début de la différenciation cellulaire et de l'infiltration de l'épithélium. Bord de l'ébauche.

E, épithélium pharyngé qui à droite s'épaissit et forme le thymus  
C, tissu conjonctif sous-épithélial. 660 diam.

Chez des embryons de *Siphonostoma* (4) de 9 millimètres, on ne trouve pas encore d'épaississement de l'épithélium pharyngé, et

déjà le tissu conjonctif sous-épithélial est infiltré de lymphocytes. Chez des embryons de 11 à 12 millimètres, on peut reconnaître un épaissement de l'épithélium dans la région des deux derniers arcs branchiaux; les lymphocytes sous-épithéliaux traversent la basale. On voit de nombreuses mitoses de cellules lymphoïdes dans le tissu conjonctif sous-thymique. Dans l'épithélium on distingue des mitoses de cellules épithéliales et des mitoses de lymphocytes. Les mitoses des lymphocytes du tissu conjonctif sous-thymique sont d'abord les plus nombreuses, puis elles diminuent, en même temps qu'augmente le nombre des lymphocytes dans l'épithélium. Ceci est en faveur d'une émigration intra-épithéliale. Quant au réticulum, il se forme directement aux dépens des cellules épithéliales qui dissociées par les lymphocytes, se transforment en cellules à prolongements anastomosés en continuité directe avec les cellules de l'épithélium voisin. On peut observer les mêmes faits chez les Salmonides (Truite, Saumon).

(1) HAMMAR, *An. Anzeiger*, XXVII, 1905; *Archiv f. mikr. Anatomie*, LXXIII, 1909; *Ergebnisse der Anatomie und Entwicklungsgeschichte*, XIX, 1909.

(2) JOLLY, *S. de Biologie*, 8 mars 1913; *C. R. de l'Ass. des anatomistes*, 13<sup>e</sup> réunion, Paris, 1911, et *Archives d'an. micr.*, 1915.

(3) LEVIN, Th. Paris, 1912; — CRÉMIEU, Th. Lyon, 1912.

(4) Chez cet animal, les œufs sont portés par le mâle dans une poche d'incubation ventrale. Tous les œufs portés par le même individu sont au même stade. On peut ainsi, en prenant des œufs à différents intervalles de temps, obtenir facilement toute la série du développement.

Le thymus des Poissons osseux apparaît donc comme formé directement par une partie de l'épithélium des cavités branchiales. La nature épithéliale du réticulum peut y être démontrée avec clarté et l'origine mésenchymateuse des lymphocytes y apparaît comme très vraisemblable.

**Histogenèse du thymus des Mammifères.** — Chez les autres Vertébrés, Sélaciens, Batraciens, Reptiles, Oiseaux et Mammifères, les ébauches thymiques se séparent complètement de leur matrice pharyngée. Les phénomènes qui s'y passent sont à peu près les mêmes dans ces divers groupes : le tissu mésenchymateux qui entoure l'îlot épithélial contient de nombreuses cellules migratrices embryonnaires à noyau arrondi, qui pénètrent secondairement dans l'ébauche ; le tissu épithélial se transforme en réticulum et fait place aux cellules lymphoïdes ; celles-ci se multiplient par mitose et donnent des lymphocytes (1).

Le début de l'immigration des cellules lymphoïdes dans l'ébauche épithéliale se fait à un stade qui a été précisé pour quelques espèces : larves d'axolotl de 10 à 42 mm. ; 10<sup>e</sup> jour de l'incubation chez le poulet ; embryons de souris et de rat de 8-10 mm. ; embryons de lapin et de cobaye de 14 à 15 mm. ; chez l'homme, fin du 2<sup>e</sup> mois de la vie intra-utérine.

Chez des embryons de lapin du 12<sup>e</sup>-13<sup>e</sup> jour mesurant environ 10 mm., l'ébauche thymique est formée par une masse épithéliale encore unie à la face ventrale de la 3<sup>e</sup> poche pharyngée par un cordon épithélial plein. Elle a la forme d'un petit sac dont la lumière est fissuraire et dont la paroi épaisse est formée de plusieurs couches de cellules cylindriques, comme la poche pharyngée ; elle ne contient pas de lymphocytes. Dans le mésenchyme qui l'entoure, et dont elle est bien limitée, on trouve des cellules lymphoïdes germinales ou lymphoblastes, formées *in situ* aux dépens des cellules conjonctives embryonnaires.

L'ébauche épithéliale s'allonge ; on y distingue bientôt une portion céphalique ou tête, un cordon cervical, et un corps qui va jusqu'au contact du péricarde. Chez des embryons du 16<sup>e</sup> au 18<sup>e</sup> jour, mesurant environ 15 mm., on observe le début de la transformation lymphoïde. Les grosses cellules rondes, à protoplasma homogène et basophile, contenues dans le mésenchyme voisin, envahissent l'épithélium thymique ; elles continuent à se multiplier après leur pénétration. On les reconnaît dans l'ébauche à leur teinte sombre, à la coloration de leur protoplasma par les couleurs basiques, après fixation par les mélanges bichromate-formol, sublimé iodé, etc. Elles se différencient des cellules épithéliales, plus claires, à

(1) Pour les Ganoides, voir ANKARSVÄRD et HAMMAR, *Zool. Jahrbuch*, 1913. Pour les Sélaciens, voir HAMMAR, *Zool. Jahrbuch.*, XXXII, 1911, et MAXIMOW, *Archiv f. mikr. Anatomie*, LXXX, 1912, p. 39. Pour les Batraciens, voir MAXIMOW, *Archiv f. mikr. Anatomie*, LXXIX, 1912 ; — DUSTIN, *Archives de biologie*, 1913 et 1920. Pour les Mammifères, voir HAMMAR, *l. c.*, 1905 et 1909 ; — PRENANT, *la Cellule*, X, 1894 ; — BELL, *The American Journal of Anatomy*, V, 1906 ; — MAXIMOW, *Archiv f. mikr. Anatomie*, LXXIV, 1909 ; — HARTMANN, *Archiv f. mikr. An.*, LXXXVI, 1915.



noyau plus gros, moins riche en chromatine ; mais il existe souvent des aspects intermédiaires, interprétés par certains auteurs comme indiquant une transformation directe des cellules épithéliales en lymphocytes. L'interprétation est ici toujours un peu influencée par une idée théorique et sur cette question ; c'est l'ensemble des recherches sur le thymus qui permet de donner une conclusion.

La transformation des cellules épithéliales se fait à peu près en même temps ; mais elle ne semble pas causée par l'immigration. Les cellules périphériques gardent leur disposition en palissade ; elles formeront la zone bordante ; les cellules centrales prennent une forme irrégulière ; leurs connexions deviennent plus lâches, elles forment un réseau très variable d'aspect.

La transformation lymphoïde progresse rapidement ; vers le 22<sup>e</sup> jour, on voit apparaître en différents points, les premières traces de la substance médullaire sous forme d'îlots de grosses cellules épithéliales. La lumière de l'ébauche a disparu, celle-ci a perdu ses connexions avec le pharynx ; vers le 25<sup>e</sup> jour, la différenciation en deux substances est visible et à partir de ce moment, la transformation lymphoïde progresse par la mitose des cellules intra-thymiques. L'apparition des corps de Hassall est le dernier terme de cette évolution ; ils n'apparaissent que vers le 30<sup>e</sup> jour, à la fin de la parturition par conséquent.

L'ordre de succession des différents stades est le même chez les autres mammifères. Chez l'homme (1), l'ébauche épithéliale apparaît chez des embryons de 8 à 17 mm., au début du 2<sup>e</sup> mois par conséquent. Chez un embryon de 31 mm., l'ébauche épithéliale a pris une structure réticulée. Le début de l'immigration s'observe à la fin du 2<sup>e</sup> mois (embryons de 30 à 40 mm.). Au début du 3<sup>e</sup> mois, le phénomène est très accusé, les cellules épithéliales centrales du lobule commencent à augmenter de volume et à former les premiers rudiments de la substance médullaire (stade de 50 mm.). Celle-ci a, au début, l'apparence d'un tractus central arborisé dont les bourgeons, infiltrés de lymphocytes, forment les rudiments des lobules. A la fin du 3<sup>e</sup> mois, les deux substances sont bien différenciées et les corpuscules de Hassall commencent à apparaître.

Le problème de l'histogenèse du thymus est double : il concerne l'origine du réticulum et l'origine des lymphocytes. Sur le premier point, on peut répondre d'une manière catégorique : le réticulum représente l'ébauche épithéliale modifiée et les corps de Hassall ont

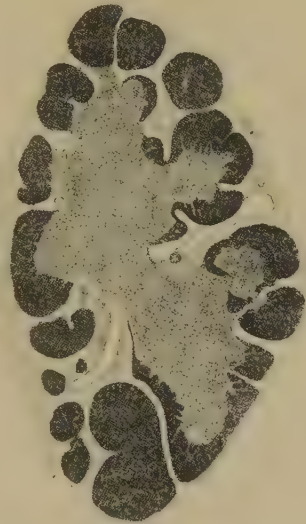


FIG. 580. — Fœtus humain de 4 mois. Coupe transversale d'un des deux lobes thymiques pour montrer le mode de formation des lobules. 27 diam.

(1) TOURNEUX et VERDUN, *J. de l'anatomie*, 1897 ; — HAMMAR, *An. Anzeiger*, 1905, et *An. Hefte*, XLIII, 1911.

la même nature et la même origine. Le mode de formation des lymphocytes est une question plus difficile à trancher. Les deux espèces de cellules sont nettement visibles dans l'ébauche et les figures qui montrent la diapédèse des lymphocytes ne sont pas rares. Mais on peut toujours objecter que tous ces éléments ont une source commune dans la cellule épithéliale et que les lymphocytes qui émigrent sortent de l'ébauche.

Les petites cellules ont toutes les caractères des autres lymphocytes : caractères morphologiques, mobilité, sensibilité spéciale au jeûne, aux radiations. Au cours de l'histogenèse, les lymphocytes apparaissent dans le mésenchyme voisin avant d'apparaître dans l'ébauche et c'est là que d'abord elles se multiplient. Les phénomènes de diapédèse peuvent se voir à un moment où l'ébauche paraît encore purement épithéliale et l'aspect de la cellule est souvent en faveur de l'immigration. Il est donc bien vraisemblable que c'est elle qui est la principale source des petites cellules thymiques, mais il n'est pas cependant possible d'affirmer, d'après l'étude isolée de l'histogenèse, qu'elle entre seule en jeu.

**Greffes. Cultures.** — Par la méthode des greffes et des cultures *in vitro*, on a cherché à résoudre la question de l'origine et de la nature des divers éléments thymiques (1). Mais jusqu'ici ces méthodes n'ont pas apporté de faits démonstratifs pour la solution des problèmes d'histogenèse. *Dustin* a observé la prolifération de la paroi de certains vaisseaux qui donneraient naissance à des cellules épithélioïdes; mais la transformation de ces cellules en corps de Hassall ou en cellules myoïdes n'a pas encore été démontrée.

### INVOLUTION DU THYMUS

Le thymus est un organe transitoire. Chez l'homme et les Mammifères le fait est connu depuis longtemps et il est facile à constater : l'organe n'existe, bien développé, que chez les jeunes individus. Chez l'adulte, il s'atrophie progressivement. Il existe une involution physiologique, due aux progrès de l'âge ; on distingue, de plus, une involution accidentelle que l'on observe au cours des états pathologiques et qui peut être provoquée aussi par certaines conditions expérimentales comme le jeûne et les rayons X.

**Involution physiologique.** — La connaissance précise de l'involution physiologique du thymus est de date récente. Pendant long-

(1) DUSTIN, *Bull. de la Soc. royale des Sc. méd. et nat. de Bruxelles*, 1911; *C. R. Ass. des Anatomistes*, Paris, 1911; — DUSTIN et BAILLEZ, *Bull. de la Soc. royale des Sc. méd. et nat. de Bruxelles*, 1913; — WASSEN, *An. Hefte*, LII, 1915.

temps, on s'est fié, pour l'établir chez l'homme, aux résultats des autopsies cliniques ; l'involution pathologique, méconnue, a fait conclure souvent à l'existence d'une involution physiologique trop précoce ou trop avancée. D'autre part, l'idée que le thymus est un organe appartenant essentiellement au fœtus et au jeune individu tendait à faire croire à l'existence d'une anomalie chaque fois qu'on trouvait un thymus chez un individu bien développé. L'étude histologique méthodique de l'involution a seule permis de montrer la réalité des phénomènes régressifs dans des thymus en apparence persistants.

Chez l'homme et chez les Mammifères, le début de l'involution physiologique est beaucoup plus tardif qu'on ne le croyait autrefois : l'involution ne commence guère qu'à l'époque de la maturité sexuelle ; elle est lente, progressive et se continue pendant la plus grande partie de la vie.

Chez l'homme, où les documents sont particulièrement nombreux et contradictoires, Hammar a pu établir une courbe de poids, d'après l'étude d'organes ne provenant que de morts accidentelles ou par suicide ; toutes les causes pathologiques qui faussaient les résultats antérieurs ont pu de cette façon être éliminées. Ce n'est pas vers l'âge de 2 ans, comme on l'a cru pendant longtemps, mais vers l'approche de la puberté (10 à 15 ans) que le thymus atteint le maximum de son développement. L'organe décroît ensuite, assez brusquement d'abord après la puberté, puis lentement jusqu'à la vieillesse. A partir de 50 ans environ, on ne peut plus distinguer de substance corticale ; mais, même chez des individus de 65 à 75 ans, on peut trouver encore des restes de parenchyme thymique au milieu du tissu adipeux qui occupe la place du tissu lymphoïde atrophie (1).

Chez les mammifères où cette recherche a pu être faite méthodiquement, les résultats sont du même ordre. Ainsi chez le lapin (2), c'est à l'âge de 4 mois que le thymus atteint son maximum de développement ; or, à ce moment, le testicule présente les phénomènes préparatoires à la spermatogenèse. L'involution commence alors ; elle se fait très lentement pendant la première année ; puis le thymus subit assez rapidement la transformation adipeuse.

Chez les Vertébrés inférieurs (Poissons, Batraciens, Reptiles), l'in-

(1) HAMMAR, *Archiv f. Anatomie*, 1906, et l. c., 1909 ; — DUSTIN, *Bull. Soc. royale des Sc. méd. et nat. Bruxelles*, 1919.

(2) SÖDERLUND et BACKMAN, *Archiv f. mikr. Anatomie*, LXXIII, 1909 ; — LINDBERG, *Folia hæmatologica*, IX, 1910 ; — GEDDA, *Upsala Läkareförenings Förhandlingar*, N. F., XXVI, 1921. Voir aussi, pour le cobaye, PATON et GOODALL, *The J. of Phys.*, XXXI, 1904, pour l'espèce bovine, HENDERSON, *J. of Physiology*, XXXI, 1904, et pour le rat, SHINKISHI HATAI, *The American Journal of Anatomy*, XVI, 1914.

volution physiologique progressive est moins bien connue. Aux causes d'erreurs déjà signalées s'ajoute l'existence d'une involution saisonnière. Chez la grenouille, il est cependant assez facile de constater, en s'adressant à des individus de même espèce, capturés au même endroit, pendant la même saison, que le thymus est plus développé chez les individus petits que chez ceux de taille plus grande et par conséquent plus âgés. D'après les recherches méthodiques de Hammar (1), chez les Poissons (Sélaciens et Téléostéens) le début de l'involution physiologique coïnciderait, comme chez les Mammifères, avec l'apparition de la maturité sexuelle. Il n'en est pas de même chez les Oiseaux, où, malgré quelques documents contradictoires, la plupart des observations montrent la longue persistance du thymus (2). D'après mes observations chez la poule (3), le début de l'involution du thymus doit être reporté un peu au delà de l'apparition de la maturité sexuelle. L'explication de ce fait se trouve probablement dans des phénomènes compensateurs joués par la bourse de Fabricius, qui, comme nous le verrons un peu plus loin, peut être considérée comme un thymus cloacal spécial aux Oiseaux et dont l'involution physiologique, plus précoce, coïncide exactement avec la maturité sexuelle.

**Phénomènes histologiques de l'involution physiologique.** — Les premiers auteurs qui ont étudié au microscope l'involution physiologique du thymus ont été surtout frappés par la transformation conjonctive et adipeuse de l'organe. Mais ces phénomènes sont secondaires et accessoires et l'hypertrophie du tissu conjonctif est souvent toute relative. Ce qui est primitif et important, c'est la raréfaction des lymphocytes, la diminution graduelle et la disparition de la substance corticale. Les figures de pycnose des lymphocytes sont cependant rares ; les mitoses persistent, bien que diminuées de nombre ; la raréfaction des lymphocytes tient probablement à un ralentissement graduel des phénomènes de rénovation.

Par suite de la raréfaction des lymphocytes, les mailles du réseau épithélial se resserrent et se condensent, d'où l'apparition de zones épithéliales et de cordons épithéliaux. Les corpuscules de Hassall sont naturellement influencés par le mouvement de condensation qui se fait surtout vers eux et autour d'eux ; ils constituent des centres

(1) HAMMAR, *Archiv f. mikr. Anatomie*. LXXIII, 1909 ; *Zoologisch. Jahrb.*, XXXII, 1911.

(2) HAMMAR, *An. Anzeiger*, 1905 ; — SOLI, *R. Acc. di Scienze in Modena*, IX, 1909 ; — JOLLY et LEVIN, *S. de Biologie*, 28 octobre 1911 ; — LEVIN, *Th. Paris*, 1912.

(3) JOLLY, *S. de Biologie*, 20 décembre 1913 ; et *Archives d'an. micr.*, 1915.



d'involution des cellules du réticulum. De plus, ils sont attirés les uns vers les autres par cette rétraction. Ils confluent en de grands kystes d'involution à la surface desquels les cellules de la trame prennent un aspect épithélial et dont la cavité contient des éléments dégénérés et des leucocytes polynucléaires diapédésés. Chez le chien on peut observer l'élimination de zones nécrosées.

Dans les stades avancés de l'involution, la substance corticale disparaît presque complètement ; la raréfaction des lymphocytes laisse apparaître à la périphérie de certains lobules une couche bordante épithéliale formée de cellules prismatiques. Le lobule semble constitué uniquement par la substance médullaire. La trame se condense, ses cellules sont touchées secondairement et présentent par



FIG. 581. — Homme de 32 ans. Coupe du thymus. Lobule en voie d'involution.

C, cloison interlobulaire; — L, tissu lymphoïde au centre duquel on voit un corpuscule de Hassall; — A, tissu adipeux. 65 diam.

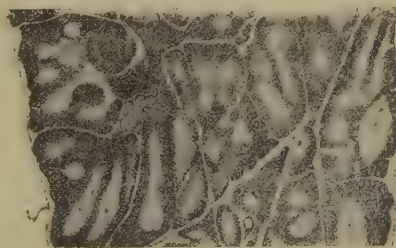


FIG. 582.

FIG. 582. — Coupe du thymus d'un enfant nouveau-né (Poids du thymus, 15 grammes). D'après HAMMAR.

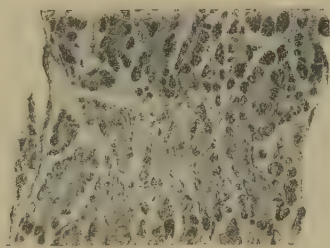


FIG. 583.

FIG. 583. — Coupe du thymus d'un jeune homme de 17 ans. Début d'involution physiologiques. (Poids du thymus, 35 grammes). D'après HAMMAR.

places des phénomènes dégénératifs (dégénérescence grasseuse, hyaline, apparition de corps chromatiques d'origine nucléaire).

La capsule conjonctive se resserre autour de l'organe diminué de

volume ; mais il n'y a pas, à proprement parler, d'hypertrophie du tissu conjonctif ; la sclérose n'est pas la cause de l'atrophie. Dans le tissu conjonctif interlobulaire et périvasculaire, du tissu adipeux nouveau se forme, qui prend la place des portions de parenchyme disparues. Dans le thymus involué, on trouve donc des zones de tissu adipeux qui séparent des îlots lymphoïdes persistants et qui contribuent à conserver partiellement à l'organe sa forme et son volume apparents. Nous avons vu les mêmes faits au cours de l'involution physiologique des ganglions lymphatiques chez les sujets âgés.

Chez l'homme, ces phénomènes sont progressifs et la structure du thymus se modifie pendant presque toute la vie (1) : chez le jeune enfant, le tissu conjonctif interstitiel est rare ; le thymus est entièrement formé par le tissu lymphoïde ; la substance corticale des lobules est bien développée. Vers la puberté, les tractus conjonctifs sont plus larges, mais il n'y a encore aucune réduction de la substance corticale ; celle-ci est diminuée chez le jeune homme. Chez l'homme fait, le tissu conjonctif intermédiaire a pris les caractères du tissu adipeux ; la substance corticale a disparu ou à peu près. Enfin chez le vieillard, les îlots lymphoïdes sont rares, interrompus par du tissu adipeux, et la substance corticale n'est plus reconnaissable. Jusqu'à l'âge de 60 ans, le parenchyme thymique présente des signes d'activité fonctionnelle : mitoses de lymphocytes, néoformation de corpuscules de Hassall, capacité de subir une involution accidentelle par des troubles de la nutrition.

Il résulte des faits que nous venons d'examiner que l'involution du thymus ne peut être appréciée exactement que par l'analyse histologique ; les mensurations et les pesées ne peuvent suffire. Pour établir des courbes de l'involution physiologique, on a cherché à associer les résultats fournis par les pesées et les examens microscopiques et à connaître exactement le poids de la substance lymphoïde qui subsiste.

La méthode est basée sur celle des reconstructions plastiques usitées dans les recherches embryologiques. Elle consiste essentiellement à débiter entièrement l'organe en coupes sérieuses un peu épaisses, à reporter ces coupes sur des feuilles de carton d'épaisseur identique, à découper sur chaque feuille la substance médullaire, la substance corticale, le tissu cellulo-adipeux, etc., et à les peser. En attribuant à chacune de ces fractions le poids spécifique qui lui appartient, on obtient une relation pondérale exacte. Connaissant le poids total de l'organe, on obtient le poids de l'ensemble de la substance lymphoïde, de la substance corticale, etc. Le poids spécifique du parenchyme lymphoïde, chez l'homme et chez le lapin, est

(1) HAMMAR, *Archiv f. Anatomie*, 1906.

d'environ 1,05 à 1,07, celui du tissu conjonctif 1,1 et celui du tissu adipeux 0,95. Une méthode analogue permet d'évaluer le volume total de l'ensemble des corpuscules de Hassall (1).

**Involution saisonnière.** — A côté de l'involution physiologique progressive, il existe une involution physiologique passagère et saisonnière, hivernale, donnant lieu à des oscillations plus ou moins régulières dans la courbe de l'involution progressive. Cette involution n'est connue que chez les Batraciens et les Reptiles (2) ; elle est caractérisée aussi par la raréfaction des lymphocytes. Les petites cellules thymiques, abondantes au printemps et en été commencent à diminuer en automne où le tissu conjonctif prédomine jusqu'au printemps suivant. Chez les Chéloniens, le thymus peut disparaître complètement pendant la saison hivernale et se régénérer aux dépens d'une glandule thymique (3).

Chez les Mammifères et les Oiseaux, l'involution saisonnière n'a pas été observée, mais elle existe probablement chez les hibernants où il y aurait lieu de la rechercher.

Chez tous les animaux où elle a été vue, l'involution saisonnière coïncide avec la période d'hibernation ; il est donc probable qu'elle est du même ordre que celle qu'on observe par l'inanition.

**Involution accidentelle. Involution expérimentale. Involution produite par l'inanition.** — Un grand nombre de causes acciden-



FIG. 584.

FIG. 585.

FIG. 584. — Grenouille rousse capturée à la fin de la période d'hibernation, au début de l'été, avant le frai. Coupe transversale du thymus. Il est complètement involué. 35 diam.

FIG. 585. — Grenouille rousse de même taille, capturée au même endroit à la fin de mai. Coupe transversale du thymus représentée au même grossissement. Il possède une large substance corticale. 35 diam.

(1) Pour le détail de ces méthodes, voyez surtout : HAMMAR, *Archiv f. An.*, 1906, et *Zeitschrift f. angewandte Anatomie*, I, 1914 ; — JONSON, *Archiv f. mikr. An.*, LXXIII, 1909 ; — HELLMAN, *Den lymföida väfnadens normala mängd hos kanin, olika post fetala aldrar*, Upsala, 1914.

(2) DUSTIN, *Archives de zool. exp.*, 1909 ; *Archives de biologie*, 1911 et 1913 ; — PÉNSA, *An. Anzeiger*, XXVII, 1905.

(3) AIMÉ, *S. de Biologie*, 1<sup>re</sup> juin et 13 juillet 1912.

telles, expérimentales ou pathologiques peuvent produire une involution prématurée du thymus.

On peut obtenir expérimentalement l'involution rapide du thymus par différents moyens, surtout par le jeûne, les rayons X et les rayons  $\gamma$  du radium.

L'inanition produit rapidement des effets intenses sur le thymus (1).

Pour faire ces expériences, il faut prendre des animaux qui n'ont pas atteint la maturité sexuelle et chez lesquels le thymus est à son maximum de développement (lapins de 3 à 4 mois, cobaye de 2 à 3 mois, pigeons de 2 mois, poulets de 3 mois, etc.) (2). Chez les Mammifères et chez les Oiseaux, les pesées donnent des résultats intéressants, lorsqu'on fait les

expériences dans de bonnes conditions : il faut prendre des témoins de même âge, appartenant à la même portée ou à la même couvée. On calcule le poids de thymus par gramme d'animal chez le témoin ; en appliquant ce coefficient au poids primitif de l'animal jeûneur, on obtient le poids antérieur de l'organe : la différence entre le poids antérieur et le poids obtenu à l'autopsie à la suite du jeûne donne la diminution en pour cent. On peut aussi, à l'aide de dessins à la chambre claire et de reconstructions, évaluer la proportion

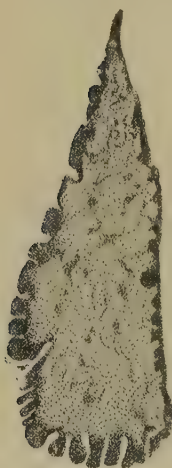


FIG. 586.

FIG. 586. — Grenouille rousse, animal capturé en août. Coupe du thymus. Début d'involution à la suite d'une captivité de quelques jours. 35 diam.

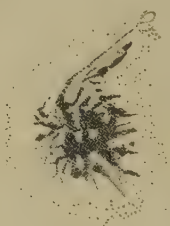


FIG. 587.

FIG. 587. — Grenouille rousse; exemplaire de même taille capturé au même endroit et au même moment. Sacrifié après 3 mois de captivité. Involution complète du thymus. 35 diam.

de la substance corticale et de la substance médullaire ; mais dans la plupart des cas, la substance corticale a complètement disparu. L'évaluation du tissu adipeux n'a pas ici d'importance, puisque le tissu lymphoïde disparu n'est pas remplacé par du tissu graisseux.

Un jeûne aigu intégral de 8 jours chez les Mammifères et chez les Oiseaux produit une involution considérable : la perte de poids atteint

(1) JONSON, *Archiv f. mikr. Anatomie*, LXXIII, 1909 ; — JOLLY et LEVIN, *S. de Biologie*, 28 octobre et 4 novembre 1911, 27 avril 1912 ; — LEVIN, *Th. Paris*, 1912 ; — JOLLY, *S. de Biologie*, 31 juillet 1920 ; — DUSTIN, *C. R. Ass. des anatomistes*, Lausanne, 1913 ; *Archives de biologie*, XXX, 1920.

(2) Chez les Oiseaux, malgré la lenteur de l'involution physiologique, cette condition est nécessaire aussi à cause de la présence de la bourse de Fabricius dont l'involution commence avec la maturité sexuelle.



facilement 70 p. 100, alors que le poids du corps n'est diminué que de 30 p. 100. Un jeûne mitigé, par simple réduction de la ration alimentaire, lorsqu'il est prolongé pendant plus longtemps (2 à 4 semaines) permet d'obtenir des diminutions considérables atteignant jusqu'à 90 p. 100 du poids primitif et même davantage (1).

Cet réaction est très sensible et un jeûne mitigé ne produisant

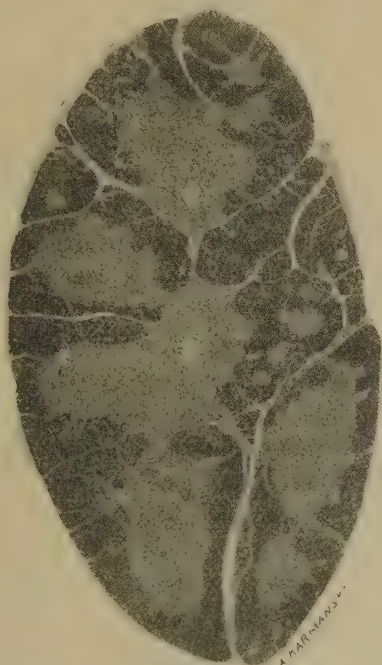


FIG. 588.

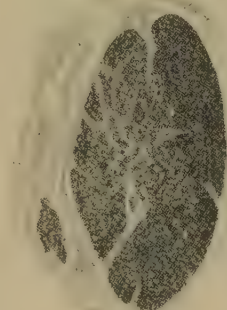


FIG. 589

FIG. 588. — Poulet de 2 mois, témoin. Thymus. Coupe transversale. 25 diam.

FIG. 589. — Poulet de 2 mois, de la même couvée sacrifié après 3 semaines de jeûne mitigé. Coupe transversale du thymus involué. La substance corticale a disparu. Les petits champs clairs dans la substance lymphoïde correspondent à des cellules myoïdes. 25 diam. La perte de poids du thymus, d'après le témoin, est de 82 p. 100.

qu'une diminution légère du poids du corps (10 p. 100) se fait déjà sentir sur le thymus. On obtient aussi l'involution du thymus par une alimentation qualitativement insuffisante et privée de vitamines (pigeons nourris au riz décortiqué, cobayes nourris avec des aliments stérilisés à l'autoclave, etc.) (2).

(1) Dans ces cas extrêmes, les pesées peuvent devenir difficiles ou impossibles, surtout chez les Oiseaux.

(2) MAC CARRISSON, *Indian J. méd. Research*, 1919; — JOLLY, *Congrès int. de Physiologie*, 1920 et *S. de Biologie*, 31 juillet 1920; — PORTIER, *Bull. de la Soc. sc. d'Hygiène alimentaire*, VIII, 1920; — FINDLAY, *J. of Path. and Bact.*, XXIV, 1921; — CRAMER, DREW AND MOTTRAM, *The Lancet*, 1921.

Chez les Vertébrés à température variable, qui supportent très bien le jeûne, les effets de l'inanition sont naturellement beaucoup plus lents; mais ils existent aussi. Il faut, pour les observer, faire les expériences en dehors de la période d'hibernation et choisir des témoins de même taille, capturés dans les mêmes conditions.

L'atrophie du thymus causée par le jeûne est une véritable involution. Elle est caractérisée histologiquement par la raréfaction des

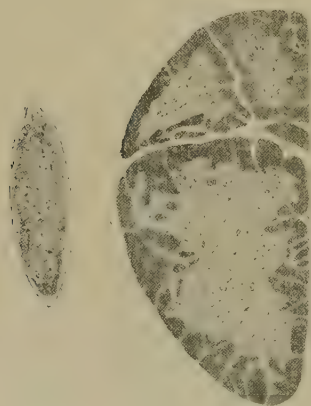


FIG. 590.

FIG. 591.

FIG. 590. — Pigeon de 2 mois. Jeûne de 8 jours. Coupe transversale d'un lobe thymique. 10 diam.

FIG. 591. — Pigeon appartenant à la même paire. Après avoir jeûné en même temps que l'autre, il a été renourri pendant 15 jours. 10 diam.

lymphocytes, la diminution ou la disparition de la substance corticale. L'organe complètement involué ne montre plus qu'une seule substance, rappelant les caractères de la substance médullaire, mais dans laquelle les amas épithéliaux sont plus distincts. Le parenchyme thymique forme une masse à peu près homogène sur laquelle s'applique la capsule conjonctive sans interposition de zones adipeuses comme dans l'involution physiologique. Le tissu conjonctif périphérique et péri-vasculaire paraît très abondant, mais simplement parce que le parenchyme thymique est très diminué. Les figures de pycnose des lymphocytes sont moins nombreuses que celles qu'on voit dans l'involution causée par les radiations, dont l'effet est beaucoup plus brutal et rapide.

La charpente épithéliale est touchée secondairement. Un certain nombre de cellules du réticulum se transforment en cellules myoïdes rondes qui constituent une forme d'involution des cellules de la charpente. Les corps de Hassall présentent aussi, pendant le jeûne, des phénomènes d'involution plus accentués : les dégénérescences nucléaires y sont plus abondantes; les corpuscules deviennent volumineux, kystiques, sont envahis par les leucocytes polynucléaires. La raréfaction des lymphocytes voisins laisse apercevoir leur union directe avec le réticulum. Ce dernier, en plus de son évolution vers le corps de Hassall, présente dans chaque lobule un mouvement centripète qui aboutit à la formation de grands kystes d'involution engloutissant un grand nombre de corpuscules. La formation de ces kystes d'involution se voit particulièrement bien chez le cobaye; nous les avons décrits plus haut. Parfois, l'involu-

tion, très accentuée, donne au lobule un aspect embryonnaire, épithélioïde, avec une zone bordante. Chez les Oiseaux, les cordons épithélioïdes deviennent plus apparents.

L'involution causée par le jeûne n'est pas définitive. Lorsqu'on renourrit les animaux, le thymus se reforme. La substance corticale est à peu près reconstituée en 15 à 20 jours. Le repeuplement du thymus en lymphocytes se fait surtout par la mitose des cellules anciennes (1). Le mode de régénération du réticulum n'est pas encore éclairci : les mitoses y sont très rares. Peut-être faut-il admettre avec *Levin* (2), que les plasmodes formés par l'involution aux dépens des cellules du réticulum, peuvent, en partie, par fragmentation, extension et division nucléaire directe, servir à la reconstitution du réticulum.

L'influence du jeûne et du régime alimentaire peut être mise aussi en évidence au cours du développement de l'organe. Chez les têtards de grenouille soumis au jeûne, la taille du thymus reste très inférieure à celle du thymus des larves normales. Au contraire, chez les têtards suralimentés avec du thymus frais d'agneau, les ébauches thymiques deviennent énormes (3). Le régime alimentaire a aussi une influence sur la rapidité de régénération. Chez la grenouille adulte, à la suite de l'involution saisonnière, on observe une régénération plus rapide par une alimentation riche en nucléines (4).

**Involution due aux radiations.** — Les rayons X produisent une involution énergique et rapide du thymus (5).

(1) Contrairement à l'opinion exprimée par certains auteurs, il est probable que l'immigration de nouveaux lymphocytes venus des vaisseaux ne joue ici qu'un rôle tout à fait secondaire.

(2) LEVIN, Th., Paris, 1912.

(3) DUSTIN, C. R. *Ass. des anatomistes*, XV, Lausanne, 1913; et *Archives de biologie*, XXX, 1920. Dans ces conditions, les noyaux sont plus gros; il s'agit, pour l'auteur, d'un retard dans l'évolution des cellules épithéliales dont les mitoses successives et diminutives (élassotiques) aboutissent à la petite cellule thymique.

(4) DUSTIN, S. *belge de Biologie*, 26 juillet 1919.

(5) HEINEKE, *Münchener med. Woch.*, 1904; — RUDBERG, *Archiv f. Anatomie*, 1907; — AUBERTIN et BORDET, *S. de Biologie*, 26 juin 1909; — REGAUD et CRÉMIEU, *S. de Biologie*, 28 octobre, 4 et 25 novembre 1911, 17 février et 30 mars 1912, 26 avril 1913; et *S. méd. des hôpitaux de Lyon*, 5 décembre 1911; — CRÉMIEU, Th. Lyon, 1912.

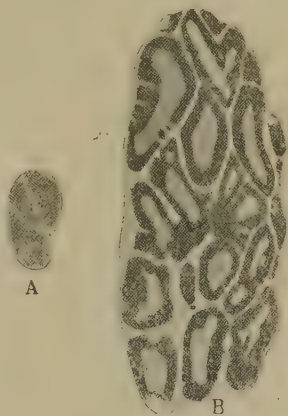


FIG. 592. — Coupe totale d'un lobe thymique. Reconstitution du thymus après l'involution du jeûne.

A, cobaye sacrifié après le jeûne — B, cobaye témoin renourri pendant 15 jours, après un jeûne identique. 6 diam.

La technique de ces expériences a été bien établie par Regaud et Crémieu. Il faut irradier un seul animal à la fois, bien localiser l'irradiation en protégeant le reste du corps par des lames de plomb, se servir de rayons filtrés sur aluminium, déterminer la distance focale (peau anticathode) et mesurer la quantité de rayons absorbés par les teintés de Bordier. On se sert de témoins bien comparables. A part les cas où l'on veut obtenir une atrophie complète, il vaut mieux ne pratiquer qu'une seule séance d'irradiation et sacrifier des animaux à différents intervalles de temps. Pour fixer les idées, une séance d'environ 1 heure, avec une distance focale peau-anticathode de 48 mm. filtre 2 millimètres, 14 H absorbés, produit chez le chat et le lapin une involution considérable, qui est déjà très appréciable au bout de 24 heures et atteint son maximum en quelques jours.

Au point de vue histologique, l'involution causée par les rayons X

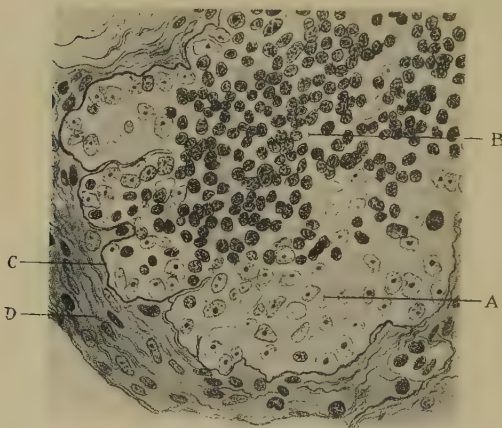


FIG. 593. — Thymus de chat, 25 jours après la roentgénisation, substance corticale.

a, zone marginale, composée exclusivement de cellules du réticulum; — b, zone plus profonde, en voie de régénération et se repeuplant de petites cellules thymiques; — c, membrane basale; — d, tissu conjonctif. 445 diam. D'après CRÉMIEU.

est caractérisée par la pycnose des petites cellules thymiques et la résorption de leurs débris chromatiques par les cellules du stroma épithélial. Les lymphocytes disparaissent parce qu'ils sont détruits électivement par les rayons; les signes de leur destruction sont déjà visibles au bout de quelques heures, et très intenses au bout de 24 heures. En 48 heures environ, ces débris sont phagocytés. La raréfaction des lymphocytes aboutit, comme dans l'involution physiologique, mais beaucoup plus vite, à la diminution et à la dispari-

tion de la substance corticale (1). Le réticulum devient plus dense, surtout autour des corpuscules de Hassall qui s'hypertrophient par addition périphérique de nouvelles cellules et disparaissent ensuite dans des kystes d'involution. Les espaces conjonctifs sont envahis par des leucocytes migrants. Le thymus, réduit quelquefois à moins du dixième de sa masse primitive, est envahi par des tractus de sclérose partis de la basale périlobulaire. L'irradiation arrête pendant les

(1) D'après REGAUD et CRÉMIEU (*S. de Biologie*, LXXII, 17 février 1912), les petites cellules corticales sont beaucoup plus vulnérables que les médullaires.



premiers jours les phénomènes de multiplication des lymphocytes; mais les figures de mitose réapparaissent vers le 5<sup>e</sup> jour, dans la corticale, et elles augmentent de nombre progressivement. La régénération s'effectue donc par la multiplication des éléments restés intacts. Le thymus est revenu à la normale vers le trentième jour. La régénération ne se produit pas toujours : on peut, par une irradiation intense ou par des irradiations répétées, arriver à produire une atrophie définitive (1).

Le radium produit sur le thymus des effets du même ordre que ceux que nous venons de décrire. *Regaud* a obtenu, chez le lapin, une disparition complète du thymus en introduisant, derrière le sternum une aiguille contenant de l'émanation.

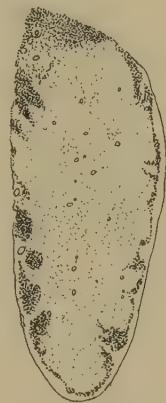


FIG. 594. — Pigeon. Thymus, coupe transversale. Début d'involution produit par le radium. (Tube d'émanation placé dans le cloaque). Disparition presque complète de la substance corticale. 15 diam.

**Involution produite par des substances toxiques.** — On a encore obtenu expérimentalement l'involution du thymus par l'injection de toxines, de poisons du sang, d'extraits d'organes, etc. Ces substances produisent des phénomènes de nécrose localisés sur les cellules lymphoïdes et qui se traduisent par la pycnose de leur noyau. Parmi ces substances, il faut faire une place à part aux extraits thyroïdiens. La glande thyroïde ingérée en nature par des animaux en voie de développement produit dans le thymus des phénomènes nombreux de pycnose du noyau des lymphocytes (2). Ces phénomènes montrent l'extrême sensibilité du noyau de ces cellules.

Les effets produits sur le thymus par des substances toxiques diverses sont moins réguliers que ceux qu'on obtient avec le jeûne ou l'irradiation. Ces faits appartiennent en somme à la question de l'involution pathologique que nous devons maintenant étudier.

**Involution pathologique.** — Un grand nombre de causes pathologiques peuvent donner lieu à une involution prématurée du thymus. C'est cette involution pathologique qui rend compte de nombreuses différences que l'on trouve dans les conclusions des auteurs qui ont

(1) REGAUD et CRÉMIEU, *S. de Biologie*, 30 mars 1912.

(2) DUSTIN, *Archives de Biologie*, XXX, 1920.

cherché à établir la courbe de l'involution physiologique, chez l'homme, en se basant sur les résultats des autopsies d'individus morts de maladies. C'est elle qui explique que les cliniciens aient en général placé beaucoup trop tôt le début de l'involution normale.

Ce sont surtout les maladies chroniques, particulièrement celles qui atteignent la nutrition, qui exercent une influence sur le thymus. Il est assez logique de supposer que le mécanisme de cette involution est du même ordre que celui de l'involution causée par le jeûne. Il est possible qu'une action toxique s'ajoute aux troubles de la nutrition pour l'expliquer, si l'on s'en rapporte à certaines expériences (1). Chez les enfants athrepsiques, l'involution prématurée du thymus a été constatée dans un nombre considérable d'autopsies (2). La plupart des auteurs ont décrit cette involution comme une sclérose ; mais il est bien probable que cette sclérose est secondaire aux modifications du tissu lymphoïde et toute relative.

Une semblable involution a été observée dans un grand nombre de maladies de l'enfance. Aux altérations histologiques que nous connaissons déjà, s'ajoutent, dans certaines observations, des hémorragies, des foyers nécrotiques ou purulents, la calcification des corpuscules de Hassall, etc. Cette involution est d'autant plus accusée que la maladie retentit davantage sur l'état de nutrition générale du sujet. C'est ce que l'on voit chez les enfants tuberculeux et chez les hérédosyphilitiques. En dehors des lésions d'involution, la tuberculose peut du reste produire des lésions qui lui sont propres (tubercules isolés au cours de la tuberculose miliaire et foyers caséeux au cours de la tuberculose chronique). Il en est de même de la syphilis héréditaire, bien qu'ici les lésions soient moins caractéristiques et moins distinctes de celles de l'involution prématurée.

**Tumeurs formées aux dépens des restes thymiques.** — Le thymus étant un organe capable d'entrer assez vite en régression, on pourrait s'attendre à trouver souvent dans ses reliquats le point de départ de tumeurs. On a, en effet, attribué une origine thymique à un certain nombre de tumeurs du médiastin antérieur. Mais comme cette région contient aussi du tissu adipeux, des ganglions lymphatiques et même des portions de la thyroïde, le point de départ de ces tumeurs est souvent difficile à déterminer exactement. Seuls, les véritables corpus-

(1) PETRONE et BAGALA, *la Pediatría*, XI, 1903.

(2) FARRET, Th. Paris, 1896 ; — RUHRÄH, *The Lancet*, 1903 ; — DUDGEON, *J. of Path. and Bact.*, X, 1905 ; — LUCIEN, *Réunion biologique de Nancy*, 12 juillet 1909 ; — LUCIEN et PARISOT, *Réunion biologique de Nancy*, 14 décembre 1909 ; — TIXIER et FELDZER, *S. de Biologie*, 19 février 1910 ; — WIESEL, *Ergebnisse d. allg. Path.*, XV, 1911. Elle peut s'accompagner d'une atrophie ou d'une absence de développement des amas lymphoïdes iléo-cœcaux (TRIBOULET, *S. de Biologie*, 5 novembre 1910).

cules de Hassall sont, dans le thymus, des éléments assez caractéristiques, mais on ne les a signalés que dans quelques cas (1).

Parmi les tumeurs conjonctives, ce sont les lymphadénomes et les lymphosarcomes (sarcomes alvéolaires, sarcomes polymorphes) qui ont été le plus souvent signalés (2). Mais beaucoup de cas publiés ne sont probablement pas des tumeurs primitives. A côté des différents sarcomes, il faut placer les tumeurs lymphomateuses coïncidant avec la leucémie ; dans certains cas le thymus subsiste, il est reconnaissable et ses septa sont envahis. Dans d'autres, il est hypertrophié. Mais les lymphadénomes du médiastin observés au cours de la leucémie ou en dehors de la leucémie peuvent aussi reconnaître une origine ganglionnaire (3). Le tissu lymphoïde peut du reste apparaître, au cours des leucémies, en n'importe quel point du tissu conjonctif, sans qu'il soit besoin d'un organe lymphoïde préexistant.

Les tumeurs épithéliales du thymus auraient un grand intérêt au point de vue de l'histogenèse. On s'attendrait à les trouver fréquentes étant donnée la situation de ce tissu épithélial thymique, séparé de son implantation originelle. Mais les tumeurs épithéliales primitives du médiastin antérieur sont au contraire fort rares, et leur développement primitif aux dépens du thymus n'a pu encore être démontré avec une rigueur suffisante. Il faudrait mettre en évidence la continuité de la tumeur avec un tissu possédant d'une manière caractéristique la structure du thymus.

**Hypertrophie du thymus.** — On a publié un très grand nombre de cas de mort subite survenue chez de jeunes enfants et de jeunes mammifères, et dans lesquels on a trouvé, à l'autopsie, un thymus hypertrophié. Bien que beaucoup de ces hypertrophies reposent simplement sur une connaissance insuffisante de l'évolution pondérale de l'organe, il est certain cependant que dans un certain nombre de cas de ce genre on observe réellement une hypertrophie du thymus avec hyperplasie du tissu lymphoïde (4). La cause de la mort a été le plus souvent attribuée à la compression de la trachée, du cœur, des gros vaisseaux, des nerfs et un certain nombre de cas d'extirpation du thymus (5) ou d'irradiation (6) paraissent en faveur de cette hypothèse pathogénique. Mais dans les cas où la compression ne semblait pas suffisante pour expliquer les accidents, on a attribué la mort à l'existence d'une sécrétion interne, exagérée dans le cas de l'hypertrophie. Enfin l'hypertrophie du thymus fait partie, pour certains auteurs, d'un état lymphatique spécial (état thymo-lymphatique) : elle serait associée au développement anormal de tout le tissu lymphoïde et au rachitisme (7). On a observé la persistance ou l'hypertrophie du thymus chez les porteurs de goitre, dans le myxœdème et sur-

(1) AMBROSINI, Th. Paris, 1894 ; — LESIMPLE, Th. Paris, 1893 ; — PAVIOT et GEREST, *Archives de méd. exp.*, VIII, 1896 ; — VERMOREL et THIROLOIX, *S. an.*, 26 octobre 1894 ; — WIESEL, *Ergebnisse der allgem. Pathologie*, XV, 1911.

(2) LETULLE, *Archives gén. de médecine*, 1890.

(3) MOIZARD et ULLMAN, *Archives de médecine des enfants*, 1900.

(4) HAMMAR, *Zeitschrift f. Kinderheilkunde*, XIII, 1915. Dans le plus grand nombre des cas examinés et où la mort avait été attribuée à l'hypertrophie, les chiffres trouvés ne dépassaient pas les chiffres normaux.

(5) VEAU et OLIVIER, *S. de pédiatrie*, 1909 ; — OLIVIER, Th. Paris, 1911.

(6) CRÉMIEU, Th. Lyon, 1912.

(7) Voir, sur la pathologie du thymus : WIESEL, *Ergebnisse der allgem. Pathologie*, XV, 1911.

tout dans la maladie de Basedow. Certains auteurs ont attribué à l'hypertrophie du thymus le développement du goitre exophtalmique ; mais c'est là encore une hypothèse (1).

### HISTO-PHYSIOLOGIE

Nous ne connaissons encore que très peu de chose de la physiologie du thymus. Nos idées sur cette question ont suivi à peu près la marche des progrès de nos connaissances histologiques. Au début, la ressemblance vague du thymus lobulé avec les glandes en grappe, l'existence d'un suc qui en sortait à la pression, la formation artificielle de cavités, la croyance en la présence d'un canal excréteur, la confusion de la substance médullaire avec un espace central ont fait attribuer au thymus une fonction glandulaire. En regardant mieux, on s'est aperçu de la ressemblance du thymus avec les autres organes lymphoïdes et on a voulu y voir une sorte de ganglion lymphatique. Enfin, les recherches modernes montrant l'origine épithéliale de l'organe et la nature épithéliale d'une grande partie de ses éléments, on a supposé au thymus une fonction de sécrétion interne et on a cherché à la mettre en évidence par des expériences variées (2).

**Fonction hématopoïétique.** — L'analyse histologique nous a montré l'organe constitué par la symbiose des cellules lymphoïdes et d'un tissu épithélial qui leur sert de charpente. Le réticulum est donc ici tout différent de celui des ganglions lymphatiques. Il y manque également les follicules et les centres germinatifs, ainsi que les sinus lymphatiques. C'est dans la substance corticale que se multiplient les lymphocytes ; les mitoses sont disséminées ou groupées, mais elles ne forment que très exceptionnellement de petites nodules. La substance médullaire ne contient au contraire que de rares mitoses de cellules lymphoïdes. Il est donc probable que les lymphocytes formés dans la substance corticale s'échappent par diapédèse dans les veines et les lymphatiques de la substance médullaire.

La participation du thymus à la rénovation des lymphocytes peut être considérée comme certaine ; mais elle n'a ni l'importance, ni la signification que lui ont attribué certains auteurs qui, à la suite de *Beard* (3) ont voulu voir dans le thymus embryonnaire la source primordiale de tous les lymphocytes du corps. En réalité, les

(1) Voir sur cette question et sur la physiologie du thymus en général : LAUNOY, *l'Appareil thymo-thyroïdien*, Paris, 1914.

(2) Voir HAMMAR, *Wiener med. Woch.*, 1909.

(3) BEARD, *An. Anzeiger*, XVIII, 1900.



lymphocytes, dans l'embryon, apparaissent en divers points du mésenchyme, bien avant la formation du thymus, et les premiers lymphocytes des tissus hémapoïétiques ne viennent pas du thymus, mais résultent d'une différenciation cellulaire *in situ*.

Un certain nombre d'auteurs, depuis Schaffer (1) ont montré l'existence de globules rouges nucléés dans le thymus. Pendant la période embryonnaire, on peut trouver des globules rouges nucléés dans les vaisseaux; ils n'appartiennent pas à l'organe. On peut aussi en observer, sur les coupes, surtout dans le tissu conjonctif des septa; ils peuvent former de véritables petits foyers hématopoiétiques où l'on observe leurs stades d'évolution et leurs multiplications. Ces petits foyers sanguins ont été vus au cours de l'histogenèse du thymus des mammifères (2), et aussi chez le jeune animal, pendant la régénération consécutive à l'involution due aux rayons X (3). Il n'est pas rare qu'à côté des globules rouges nucléés on trouve des foyers de leucocytes granuleux, tout différents des groupes de leucocytes sanguins diapédésés. Ces faits se voient du reste en des points divers du mésenchyme embryonnaire où nous les avons étudiés (voir ch. XI). De petits foyers hémapoïétiques ont été signalés aussi dans les septa du thymus de l'enfant, à la suite des maladies (4), et même chez l'adulte (5).

On a cherché, par des saignées, par des intoxications expérimentales au moyen des poisons du sang à exciter cette fonction hématopoiétique (6); mais les résultats ont été jusqu'ici le plus souvent négatifs, à cause de la sensibilité extrême du thymus à toutes les causes d'involution. Quelques auteurs ont observé, à la suite de la thymectomie, une hypertrophie du tissu lymphoïde et des follicules dans d'autres organes comme la rate (7), ce qui peut être considéré comme un phénomène compensateur. Quant à la leucocytose consécutive à l'ablation du thymus, il n'est pas démontré qu'elle soit autre chose qu'une réaction post-opératoire (8).

(1) SCHAFFER, *Sitz. der Ak. Wiss. Wien*, CII, 1893.

(2) MAXIMOFF, *Archiv f. mikr. Anatomie*, LXXIV, 1909.

(3) REGAUD et CRÉMIEU, *C. R. de la S. de Biologie*, 3 mai 1913.

(4) GHICA, *Th. Paris*, 1901.

(5) WEIDENREICH, *Münchener med. Woch.*, 1912; — P. WEILL, *Archiv f. mikr. An.*, LXXXIII, 1913. Ces leucocytes granuleux semblent pouvoir se former directement aux dépens de lymphocytes, sans passer par le stade de cellule volumineuse analogue aux myélocytes. Les lymphocytes du thymus peuvent former aussi des cellules plasmatiques et des mastzelles.

(6) LAUDENBACH, *Centralblatt f. Phys.*, 1895.

(7) BASCH, *Jahrbuch f. Kinderheilkunde*, LXIV, 1906.

(8) Dans certaines expériences, on a obtenu un abaissement du nombre des lymphocytes par l'extirpation du thymus.

Les petits foyers de globules rouges nucléés et de cellules analogues aux myélocytes granuleux que l'on peut voir dans certains cas dans le tissu conjonctif du thymus, sont fort intéressants au point de vue de la manière dont nous pouvons considérer le tissu lymphoïde, mais ils ne jouent qu'un rôle insignifiant dans l'hématopoïèse générale. Le thymus ne livre à la circulation que des lymphocytes. Il n'est pas certain que ces lymphocytes soient, au point de vue de la composition chimique des substances qu'ils livrent, de leur rôle et de leur destinée ultérieure, absolument identiques aux lymphocytes fournis par le reste du tissu lymphoïde, mais c'est pourtant bien probable (1).

Quelques auteurs ont voulu faire du thymus un organe hémolytique. Cette manière de voir a eu comme point de départ des observations et des idées anciennes d'après lesquelles la formation des corps de Hassall était due à une atresie vasculaire, causant secondairement une émigration d'hématies hors des vaisseaux. Ces vues doivent être abandonnées. Il n'est pas rare de rencontrer dans le thymus, au cours de l'involution, surtout pathologique, de petites hémorragies interstitielles et du pigment sanguin ; mais ces phénomènes de transformation de l'hémoglobine, d'ordre banal dans tout le tissu lymphoïde, ne constituent pas ici une véritable fonction.

**Fonction sécrétoire.** — Sous l'influence des recherches histologiques et embryologiques montrant dans le thymus des portions épithéliales isolées de la cavité digestive primitive et secondairement infiltrées de lymphocytes, on a attribué à cet organe une fonction de sécrétion interne. On sait aujourd'hui que l'extirpation du thymus ne cause pas la mort des animaux (2). Les résultats contraires peuvent être attribués à l'acte opératoire, et les cas d'extirpation totale chez l'homme confirment ces conclusions. Le thymus n'est donc pas indispensable à la vie et il est probable qu'il est suppléé dans sa fonction par les autres organes lympho-épithéliaux. Cependant, si l'ablation du thymus ne cause pas la mort du sujet, elle paraît dans beaucoup de cas, diminuer sa résistance ; elle peut même aboutir, chez le chien, à un état de déchéance et de cachexie qui serait dû à l'insuffisance thymique et qu'on a rapproché du myxœdème expérimental (3). Les expériences positives concernent surtout la croissance. Dans un certain nombre d'expériences (4), on a observé, à la suite de l'ablation du thymus, une diminution de croissance des os ; la formation du cal à la suite des fractures expérimentales serait aussi rendue plus difficile. Pourtant, l'influence du thymus sur la cal-

(1) Pour DUSTIN (*Archives de biologie*, 1920), les petites cellules thymiques ne sont pas de vrais lymphocytes et ne sortent pas du thymus.

(2) Lorsque l'ablation est pratiquée aussitôt après la naissance, les suites de l'opération sont souvent mortelles.

(3) LAUNOY, *l. c.*

(4) SOMMER et FLOERCKEN, *Bertinerklin. Woch.*, 1908 ; — SOLI, *R. Acc. di Scienze in Modena*, IX, 1909 ; — LUCIEN et PARISOT, *Archives de méd. exp.*, XXII, 1910.

cification des os ne peut être considérée encore comme démontrée et les applications qu'on a voulu faire de cette idée à la pathogénie du rachitisme n'ont encore donné que des résultats contradictoires. Les expériences d'hyperthymisation par transplantation ou injection d'extraits thymiques n'ont pas été plus probantes ; quelquefois la transplantation a paru exciter la croissance des os.

Le début de l'involution du thymus coïncide, comme nous l'avons vu, avec la puberté. On pouvait se demander si l'épithélium séminal, au moment de son développement, n'exerçait pas une influence directe sur l'involution. Et en effet, chez les animaux châtrés, le thymus conserve plus longtemps son volume et sa structure (1). La castration, pratiquée dans le jeune âge, ou la stérilisation sexuelle obtenue par les rayons X, produisent un ralentissement remarquable de l'involution physiologique. On a cherché, inversement, à obtenir, par l'extirpation du thymus, un arrêt de développement des glandes génitales ; mais les résultats obtenus sur ce point ne sont pas encore décisifs.

Les relations du thymus avec les capsules surrénales et avec la thyroïde sont moins connues. D'après certaines expériences, l'extrait de surrénales produirait une involution du thymus et l'extirpation des surrénales en provoquerait l'hyperthrophie. C'est une influence contraire que posséderait la thyroïde. Un certain nombre d'auteurs ont obtenu une involution du thymus à la suite de la thyroïdectomie et ont observé souvent l'hyperthrophie du thymus dans la maladie de Basedow. Mais il existe des expériences contraires dans lesquelles, par l'ingestion de grosses doses de thyroïde, on a produit une involution prématurée (2).

Les faits histologiques sur lesquels on a essayé de démontrer l'existence d'une sécrétion interne dans le thymus ne sont pas bien établis. On a attribué ce caractère au contenu des kystes thymiques, à la substance hyaline qui occupe parfois le centre des corpuscules et aux granulations chromatiques d'origine nucléaire que l'on voit dans les corps de Hassall. Il est fort possible que ces substances jouent le rôle d'une sécrétion (3) ; mais il faudrait montrer qu'elles augmentent par des causes excitatrices, dans des conditions expérimentales déterminées.

Enfin on a signalé dans le parenchyme thymique, des granulations graisseuses (4). Ces granulations et gouttelettes colorables par l'acide osmique, par le soudan ou le scharlach après fixation du thymus frais par congélation, se trouvent dans les cellules du réticulum et dans les corpuscules. Elles augmentent au cours de l'involution du jeûne et semblent passer dans les vaisseaux ; peut être représentent-elles un état sous lequel une partie des substances de réserve détruites pendant le jeûne peuvent passer dans la circulation générale.

**Le thymus considéré comme un tissu de réserve.** — Les expériences d'inanition nous ont montré la facilité avec laquelle disparaissent au cours du

(1) CALZOLARI, *Archives italiennes de biologie*, XXX, 1898 ; — SOLI, *Archives italiennes de biologie*, 1907 et 1909 ; — HENDERSON, *J. of Physiology*, XXXI, 1904 ; — GELLIN, *Zeitschrift f. ex. Path. u. Ther.*, VIII, 1910 ; — HEWER, *J. of Physiology*, L, 1916.

(2) Voyez plus haut. Cf. aussi : GLEY, *S. de Biologie*, 19 juin 1919 ; — PIGACHE et WORMS, *Archives d'An. micr.* XII, 1910 ; — DUSTIN et ZUNZ, *J. de Physiologie*, XVII, 1918. La thyroïde des animaux thymectomisés est, en général, augmentée de volume.

(3) SALKIND, *Archives d'an. microsc.*, XV, 1913 ; *Archives de zoologie exp.*, LV, 1914-1916 ; — WIESEL, *Ergebnisse der allgem. Pathologie*, XV, 1912.

(4) HAMMAR, *An. Anzeiger*, 1905 ; — RUDBERG, *Archiv f. Anatomie*, 1907 ; — JONSON, *Archiv f. mikr. Anatomie*, 1909 ; — HOLMSTRÖM, *Archiv f. mikr. Anatomie*, LXXVII, 1911.

jeune les lymphocytes du thymus. Il est difficile de penser que ces destructions ne sont pas utilisées par l'organisme pour permettre à d'autres organes, dont la fonction est indispensable, de maintenir intégralement leur constitution. Le thymus, comme du reste, l'ensemble du tissu lymphoïde, représenterait ainsi une des principales réserves de substances nucléaires. L'analyse histologique le montre formé surtout de noyaux et les analyses chimiques

montrent qu'il contient plus de 75 p. 100 de nucléo-protéides, dix fois plus que les muscles, cinq fois plus que les glandes comme le foie et le pancréas (4). Le thymus serait ainsi capable d'emmagasiner des substances nucléaires qu'il livrerait à l'organisme suivant ses besoins. Il partagerait ce rôle avec l'ensemble du tissu lymphoïde.

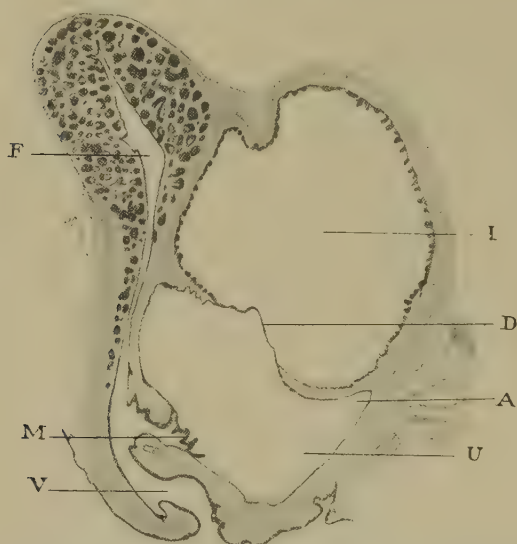


FIG. 595. — Pigeon sacrifié au moment de l'éclosion. Coupe sagittale du cloaque, de la bourse et de l'intestin terminal.

F, cavité de la bourse de Fabricius; — V, vestibule cloacal (étage inférieur du cloaque, proctodœum); — M, membrane anale; — U, étage moyen du cloaque (urodœum); — A, prolongement allantoïdien; — I, intestin terminal; — D, diaphragme séparant l'intestin terminal de l'étage moyen du cloaque. 100 diam.

#### BOURSE DE FABRICIUS

Chez les Oiseaux, on trouve à la face dorsale de l'intestin terminal, dans sa dernière portion, une vésicule à parois épaisses, dont la cavité s'ouvre dans le cloaque : c'est la *bourse de Fabricius*, organe transitoire qui, après

avoir atteint son complet développement chez l'individu encore jeune, subit une atrophie progressive et disparaît.

C'est là un objet intéressant parce qu'il représente une sorte de thymus, de constitution plus simple, dont l'étude éclaire singulièrement celle du thymus cervical (2).

(1) Voir ch. XVIII, JOLLY et LEVIN, *S. de Biologie*, 1911; — LEVIN, Th. Paris, 1912; — JOLLY, *Rapport à la Caisse des Recherches*, 1913; et *S. de Biologie*, 31 juillet 1920. Voir aussi DUSTIN, *C. R. Ass. des anatomistes*, Lausanne, 1913; et *Archives de biologie*, 1920; — PORTIER, *Bull. Soc. sc. Hygiène alimentaire*, 1920; — CRAMER, DREW et MOTERAM, *The Lancet*, 1921.

(2) JOLLY, *C. R. de l'Ass. des anatomistes*, 11<sup>e</sup> réunion, Paris, avril 1911; *Archives d'anatomie micr.*, XVI, 1915. Voir aussi WENCKEBACH, *De ontwikkeling en de bouw der Bursa Fabricii*, Utrecht, 1888; — STIEDA, *Zeitschrift f. wiss. Zool.*, XXXIV, 1880; — SCHUMACHER, *Sitz. der K. Ak. der Wiss. Wien.*, CXII, 1903.



La forme de l'organe varie suivant les espèces : il est par exemple globuleux chez le poulet, piriforme chez le pigeon, cylindrique chez le canard. Sur une coupe transversale, on aperçoit à la périphérie une mince capsule formée surtout de fibres musculaires lisses, et au centre une cavité anfractueuse, en grande partie effacée par l'accolement de nombreux plis. Ces plis sont revêtus d'un épithélium cylindrique qui se continue avec celui du cloaque. Dans l'épaisseur des plis, on trouve, pressés les uns contre les autres, des follicules lymphoïdes qui, comme ceux du thymus auxquels ils ressemblent beaucoup, montrent une substance médullaire et une substance corticale plus dense.

Les rapports des follicules avec l'épithélium sont particulièrement importants à étudier. Chaque follicule est en rapport, en un point, avec l'épithélium. La substance médullaire se continue avec l'épithélium de la cavité glandulaire, tandis que la substance corticale appartient au tissu conjonctif sous-épithélial. La substance médullaire est essentiellement formée par un bourgeon épithélial infiltré de lymphocytes, la substance corticale est constituée par un tissu lymphoïde mésodermique contenant lymphocytes, vaisseaux et tissu conjonctif; elle enveloppe la substance médullaire, que les vaisseaux ne pénètrent jamais. Une basale marque la limite des deux substances. Au contact de cette basale, les cellules profondes de la substance médullaire forment une bordure régulière où la disposition des noyaux en palissade rappelle celle d'un épithélium de revêtement. Cette zone bordante épithéliale se continue exactement avec la couche profonde de l'épithélium de la



FIG. 596. — Poulet de 5 mois. Coupe sagittale du cloaque et de la bourse qui est au début de son involution.

*F*, cavité de la bourse; — *V*, vestibule cloacal; — *I*, intestin terminal; — *U*, étage moyen du cloaque; — *R*, repli saillant séparant l'intestin de l'étage moyen du cloaque; — *P*, coupe des plis formés par la muqueuse cloacale; — *Pe*, pédicule de la bourse; — *Lg*, tissu lympho-glandulaire de la muqueuse cloacale; — *M*, point où la cavité de la bourse en involution est envahie par la muqueuse cloacale. Grossi 3 fois.

cloaque. La substance médullaire est essentiellement formée par un bourgeon épithélial infiltré de lymphocytes, la substance corticale est constituée par un tissu lymphoïde mésodermique contenant lymphocytes, vaisseaux et tissu conjonctif; elle enveloppe la substance médullaire, que les vaisseaux ne pénètrent jamais. Une basale marque la limite des deux substances. Au contact de cette basale, les cellules profondes de la substance médullaire forment une bordure régulière où la disposition des noyaux en palissade rappelle celle d'un épithélium de revêtement. Cette zone bordante épithéliale se continue exactement avec la couche profonde de l'épithélium de la

muqueuse glandulaire. Quant aux autres cellules épithéliales de la substance médullaire, elles constituent un réseau plus ou moins lâche

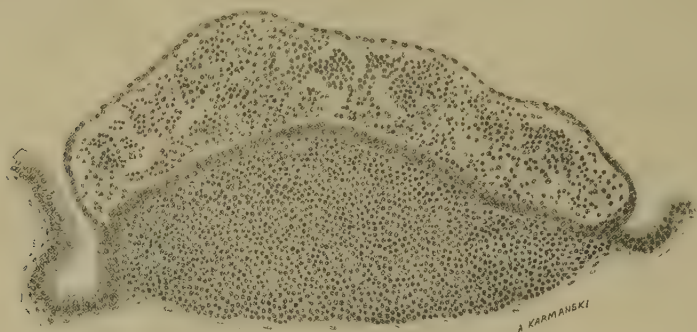


FIG. 597. — *Épervier*. Bourse de Fabricius. Type de follicule éversé. Remarquer la zone bordante qui marque la limite entre la substance médullaire (superficielle) et la substance corticale (profonde). Remarquer aussi la zone épithéliale limitante externe. 160 diam.

en continuité directe avec l'épithélium de revêtement et avec la zone bordante et qui sert de trame, de support aux lymphocytes.

Chez la plupart des oiseaux, la substance corticale des follicules enveloppe la substance médullaire. Chez certaines espèces (1), la disposition est inverse: la substance médullaire, au lieu de s'enfoncer comme un bourgeon dans la substance corticale, l'enveloppe au contraire. Cette disposition éversée du follicule n'est qu'une simple variante; la structure fondamentale est la même. La substance médullaire, ici superficielle, est constituée par un simple épaissement de l'épithélium de revêtement dont les cellules forment une trame infiltrée de cellules lymphoïdes; elle ne contient ni tissu conjonctif ni vaisseaux; une basale la sépare de la substance corticale; celle-ci est constituée par un tissu lymphoïde ordinaire, mésodermique, dont le réseau vasculaire ne pénètre jamais la substance médullaire.

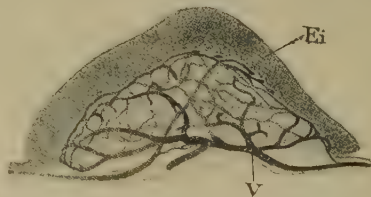


FIG. 598. — *Hibou*. Bourse de Fabricius. Coupe d'un follicule éversé. Injection vasculaire.

*Ei*, épithélium infiltré (correspondant à la substance médullaire des follicules ordinaires); — *V*, vaisseaux occupant la substance corticale, ici interne, à cause de la disposition éversée du follicule. 40 diam.

(1) Rapaces diurnes et nocturnes, quelques Coureurs (Australoche, Nandou), quelques Grimpeurs (Coucou) et Passereaux (Engoulevent), etc,

**Développement et histogenèse.** — L'ébauche embryonnaire de la bourse de Fabricius est purement épithéliale. L'organe apparaît d'abord comme un bourgeon de l'épithélium cloacal, exactement comme les ébauches thymiques sont représentées au début par des bourgeons de l'épithélium pharyngé.

Chez l'embryon des Oiseaux, au niveau de la cavité cloacale, la paroi du corps subit de bonne heure un épaissement médian. En ce



FIG. 599. — Embryon de poulet du 14<sup>e</sup> jour. Bourse de Fabricius, coupe transversale. C, capsule; — P, tissu conjonctif d'un pli; — Ca, cavité de la bourse; — E, épithélium; — B, bourgeon épithélial ébauche d'un follicule. 50 diam.

point, l'endoderme et l'épiderme se soudent pour former une membrane épithéliale, la membrane anale ou cloacale (1) qui ferme le cloaque en avant. L'épithélium endodermique qui tapisse la cavité du cloaque subit alors une prolifération considérable qui transforme presque toute cette cavité en une masse épithéliale pleine. C'est aux dépens de la partie postérieure de cette masse épithéliale que se développe, au 6<sup>e</sup> jour chez le poulet, au 8<sup>e</sup> jour chez le canard, l'ébauche de la bourse. Cette ébauche, d'abord formée par un bourgeon épithélial compact se creuse ensuite de larges vacuoles dont la confluence

(1) Elle existe aussi chez les Reptiles et chez les Mammifères. C'est le bouchon cloacal de Tournoux.

forme la cavité de la bourse. Celle-ci communique secondairement avec l'étagé inférieur du cloaque.

L'ébauche épithéliale embryonnaire se développe et se ramifie ensuite comme une véritable glande dont les bourgeons épithéliaux

représentent l'ébauche de chaque follicule. La substance médullaire est donc la première apparue. Ces bourgeons épithéliaux sont faciles à voir chez le poulet au 12<sup>e</sup>-14<sup>e</sup> jour de l'incubation.

La transformation lymphoïde du bourgeon épithélial se fait par l'immigration de cellules lymphoïdes venues du mésenchyme sous-jacent (1). Les cellules épithéliales se transforment en un tissu réticulé cellulaire épithélial qui sert de support aux lymphocytes (2) et ressemble beaucoup au tissu épithélial réticulé de l'organe adamantin.

Les lymphocytes se multiplient activement par mitose. Le bourgeon médullaire ne forme ni tissu conjonctif ni vaisseaux ; il est constitué uniquement par l'association,

par la symbiose d'une trame épithéliale et de cellules lymphoïdes ; c'est un tissu lympho-épithélial (3).

La substance corticale n'apparaît qu'après la substance médullaire : elle se forme uniquement aux dépens du tissu mésodermique dont les éléments lymphoïdes et les vaisseaux entourent étroitement

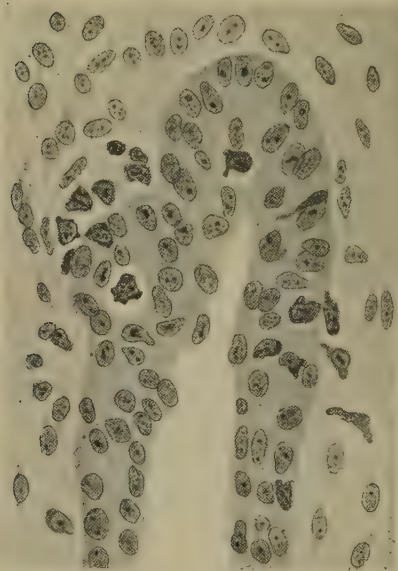


FIG. 600. — Embryon de poulet du 14<sup>e</sup> jour. Détail de la figure précédente. Pénétration de l'épithélium par les cellules lymphoïdes. 800 diam.

(1) Comme pour le thymus, il n'est cependant pas possible d'affirmer que la migration entre seule en jeu ici et que les mitoses successives et diminutives des cellules de l'ébauche épithéliale ne puissent donner lieu à des petites cellules thymiques comme l'affirme DUSTIN. Ces quelques réserves ne s'appliquent qu'au thymus et à la bourse de Fabricius et nullement au tissu lymphoïde du tube digestif ; l'origine épithéliale de ce tissu (plaques de Peyer, follicules clos, amygdale, etc.), énergiquement soutenue par RETTERER, est infiniment peu probable.

(2) C'est un tissu lympho-épithélial pur. Dans le thymus, des fibrilles conjonctives parties de la capsule et des gaines périvasculaires viennent s'ajouter au réticulum épithélial.

(3) Pendant cette transformation, quelques cellules épithéliales prennent une forme arrondie ; il est assez difficile d'affirmer que ces éléments ne participent pas à la formation des cellules lymphoïdes ; en tous cas, il n'y a pas lieu de refuser aux lymphocytes du bourgeon médullaire la valeur de cellules lymphoïdes.



la substance médullaire. Les cellules épithéliales ne participent en aucune façon à la formation de cette substance corticale, dans laquelle les cellules lymphoïdes se multiplient activement par mitose. Ces mitoses restent disséminées. Il ne se forme pas ici de centres germinatifs pas plus que dans la substance médullaire.

Au cours de l'histogénèse, on voit apparaître dans le tissu conjonctif de la bourse, particulièrement chez le poulet, des foyers hématopoiétiques semblables à ceux qui existent en différents points du mésenchyme de l'embryon et que nous avons vus plus haut dans le thymus. Ils contiennent de nombreux leucocytes à grains acidophiles qui se forment sur place aux dépens de cellules lymphoïdes indifférentes et se multiplient par mitose. Ces foyers contiennent aussi des stades jeunes de globules rouges nucléés.

### **Involution de la Bourse. Involution physiologique.**

— La Bourse de Fabricius

est un organe transitoire; elle disparaît au moment de la maturité sexuelle. Cette involution précède celle du thymus. Chez le poulet, la bourse a en général atteint le maximum de son développement vers l'âge de cinq mois. Elle commence alors à diminuer de volume. Chez des poulets de 6 à 8 mois, elle est encore très reconnaissable, mais elle est très réduite de volume; elle disparaît presque complètement dans le cours de la première année; souvent elle persiste à l'état d'un minuscule cœcum cloacal.

L'étude des phénomènes histologiques de l'involution donne de

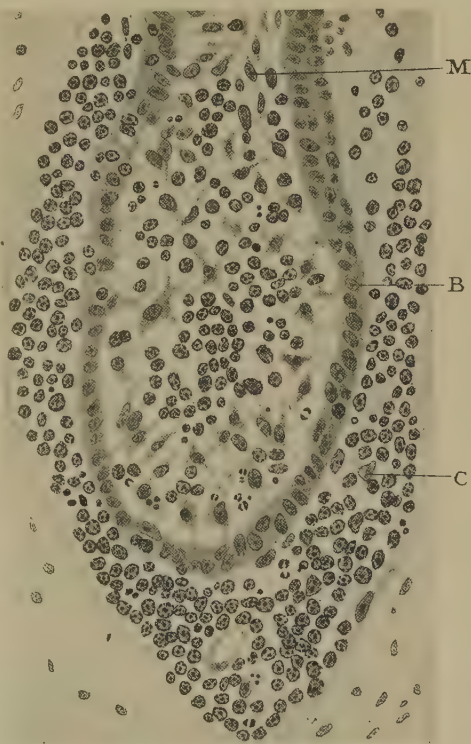


FIG. 601. — Canard âgé de 8 mois et demi. Bourse de Fabricius. Follicule en involution physiologique.

M, substance médullaire formée par une trame épithéliale, servant de support à des lymphocytes, qui ont en grande partie disparu; beaucoup sont en pyknose; — B, zone bordante épithéliale; C, substance corticale très diminuée de volume. 550 diam.

précieux renseignements sur la structure et la signification des follicules. Ces phénomènes consistent essentiellement dans la disparition des lymphocytes; la substance corticale s'atrophie progressivement. Dans la substance médullaire, les lymphocytes meurent et la



FIG. 602. — Poule âgée de 15 mois. Coupe sagittale du cloaque. Reliquat de la bourse qui apparaît sous forme d'un cæcum cloacal revêtu d'une muqueuse semblable à celle du cloaque. C, ouverture de la bourse dans le cloaque. 10 diam.

trame épithéliale apparaît à l'état de pureté. Les cellules épithéliales contiennent des restes de noyaux de lymphocytes qu'elles ont phagocytés; elles se resserrent et tendent à reconstituer un bourgeon épithélial comme au début de l'histogenèse. Ces phénomènes montrent qu'il n'y a pas eu transformation tissulaire, mais adaptation fonctionnelle, association et symbiose. A partir de ce moment, plus ou moins tôt suivant les espèces, les follicules finissent par être séparés de leur base d'implantation originale par les progrès de l'atrophie fibreuse de l'organe. Dans les follicules ainsi séparés et atrophiés, on reconnaît encore longtemps la zone bordante épithéliale qui permet de distinguer ces follicules spéciaux des follicules lymphoïdes purement mésodermiques qui peuvent exister dans leur voisinage. Il n'est pas rare de voir la substance médullaire se transformer en un kyste épithélial très comparable aux kystes d'involution du thymus et envahi souvent comme eux par des leucocytes migrants. Enfin les follicules finissent par disparaître. Dans les portions les plus atrophées et les plus fibreuses, on ne trouve plus que des trainées lymphoïdes qui suivent la direction des vaisseaux. Dans des cas exceptionnels, on peut voir certaines portions de la bourse subir une nécrose massive.

Dans l'involution physiologique de la bourse de Fabricius, la cavité glandulaire disparaît graduellement du sommet vers la base; en même temps, la muqueuse qui la revêt perd ses caractères et devient semblable à la muqueuse du cloaque. Finalement, dans la bourse atrophée et fibreuse, il existe encore un cul-de-sac postérieur du cloaque, revêtu par la muqueuse cloacale. Ce cul-de-sac peut persister longtemps, bien après l'apparition de la maturité sexuelle. Chez

la poule adulte, il n'est pas rare de pouvoir l'isoler. Ce fait, joint à ceux qu'on observe au début du développement, permet de supposer



FIG. 603.

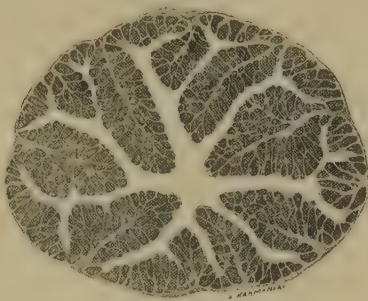


FIG. 604.

FIG. 603. — Poulet âgé de 2 mois, sacrifié après 3 semaines de jeûne mitigé ayant produit une diminution de 30 p. 100 du poids du corps. Coupe transversale de la bourse de Fabricius qui a perdu 63 p. 100 de son poids. 5 diam.

FIG. 604. — Poulet témoin de la même couvée. Coupe transversale de la bourse. 5 diam. Comparer les deux figures qui sont à la même échelle.

que la bourse représente un organe glandulaire ancestral, un cæcum

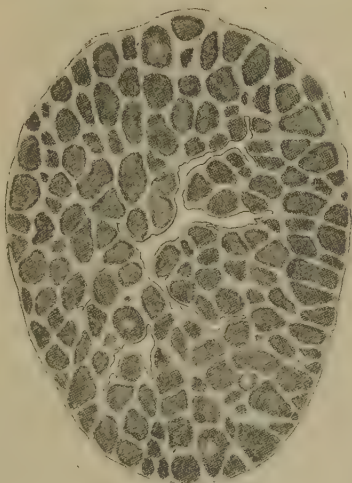


FIG. 605.

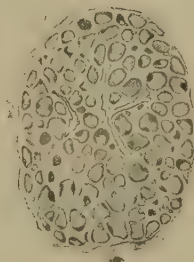


FIG. 606

FIG. 605. — Pigeon de 2 mois. Coupe transversale de la bourse de Fabricius qui pèse 62 centigrammes. 10 diam.

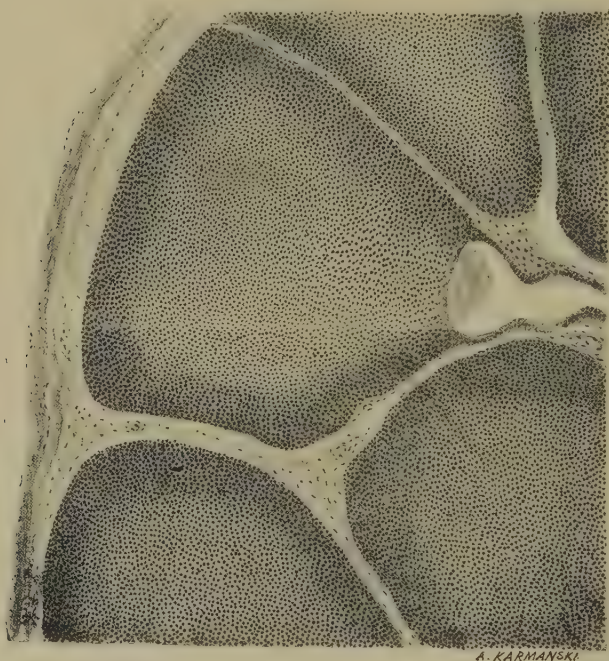
FIG. 606. — Pigeon de 2 mois de la même paire. Coupe de la bourse après 9 jours de jeûne. Elle pèse 15 centigrammes. Atrophie des follicules. 10 diam.

cloacal en régression, envahi par le tissu lymphoïde comme d'autres diverticules en régression (appendice des Mammifères, diverticule



vitellin des Oiseaux), mais dans lequel une adaptation particulière, en vue d'une nouvelle fonction, ne serait faite entre le tissu épithélial et le tissu lymphoïde mésodermique.

**Involution accidentelle. Involution expérimentale.** — Les phénomènes d'involution peuvent survenir prématurément sous l'in-



A. KARMAŃSKI

FIG. 607. — Pigeon renourri pendant 15 jours après 8 jours de jeûne. Coupe de la bourse de Fabricius montrant un follicule sectionné suivant son grand axe. 90 diam.

fluence de causes accidentelles, pathologiques, surtout celles qui retentissent sur la nutrition générale. Les jeunes individus dont le développement se fait mal montrent en général cette involution prématurée.

On peut aussi produire expérimentalement, par le jeûne, et par les rayons X et les rayons  $\gamma$  du radium une involution de la bourse de Fabricius, beaucoup plus rapide que l'involution physiologique.

Le jeûne absolu prolongé pendant 7 à 8 jours provoque l'atrophie de la substance corticale, la disparition des lymphocytes de la substance médullaire, laissant à peu près intacte la trame épithéliale qui



apparaît alors avec beaucoup de netteté. Cette involution n'est pas définitive. En deux à trois semaines, les follicules se repeuplent graduellement en lymphocytes lorsqu'on redonne de la nourriture aux animaux. Cette sensibilité de la bourse de Fabricius à l'inanition, tout à fait comparable à celle du thymus, permet de supposer que cet organe joue un rôle dans les échanges nutritifs et qu'il repré-



FIG. 603. — Pigeon de la même couvée sacrifié après 8 jours de jeûne. Coupe de la bourse. Diminution de volume des follicules, atrophie de la substance corticale, raréfaction des lymphocytes. 90 diam.

sente, comme le thymus, une réserve de substances nucléaires.

L'irradiation de la bourse par les rayons X, avec de fortes doses (1) produit une involution plus intense et plus rapide encore. En 24 ou 48 heures, presque tous les lymphocytes sont détruits, aussi bien dans la substance médullaire que dans la substance corticale. En quelques jours, les produits de destruction sont éliminés en majeure partie par la cavité glandulaire. Les follicules sont réduits à de simples bourgeons épithéliaux ou à de simples culs-de-sac qui tendent même à s'effacer.

(1) 10 à 20 unités H. Rayons filtrés sur filtre aluminium de 2 mm. 50. Distance peau-anticathode : 13 cm. Une seule séance de 1 à 2 heures.

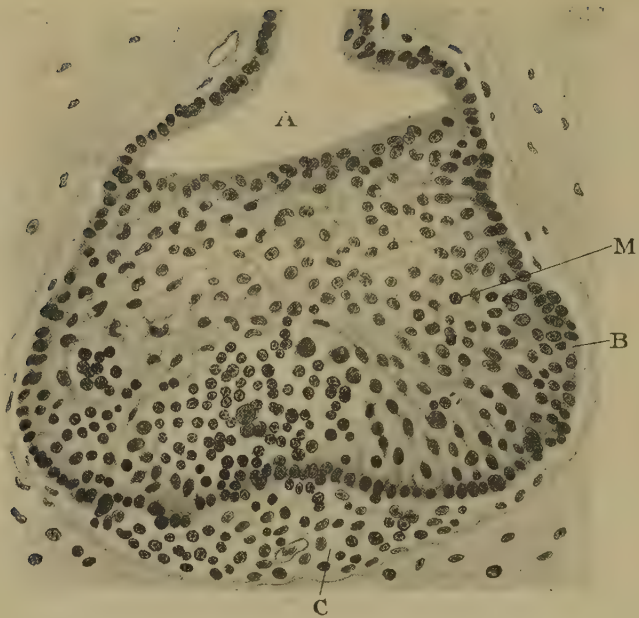


FIG. 609. — Pigeon âgé de 8 semaines, sacrifié après un jeûne rigoureux. Bourse, follicule en involution.

A, antre du follicule ; — B, zone bordante épithéliale ; — M, substance médullaire dont la trame épithéliale est bien mise en évidence par la disparition des lymphocytes, encore accumulés à la partie centrale ; — C, substance corticale très réduite 830 diam.

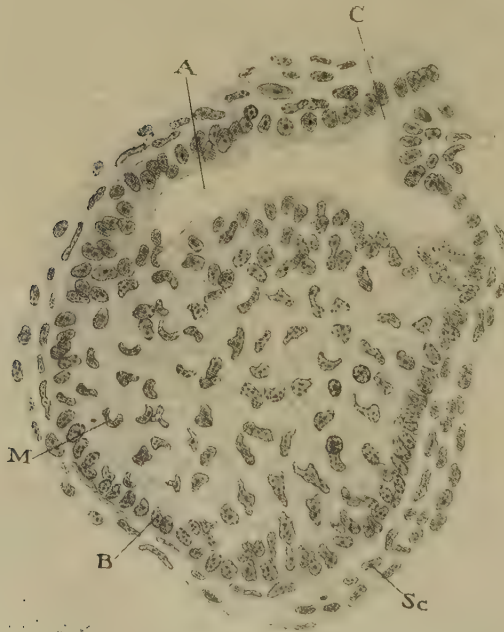


FIG. 610. — Même objet.  
Follicule complètement involué.

C, collet du follicule ; — A, antre du follicule ; — B, zone bordante épithéliale ; — Sc, substance corticale privée de ses lymphocytes ; — M, substance médullaire transformée en un bourgeon épithélial compact dont les cellules sont bourrées de vacuoles graisseuses ; elle ne contient plus que trois lymphocytes. 400 diam.

L'involution reproduit la structure embryonnaire de l'organe. La

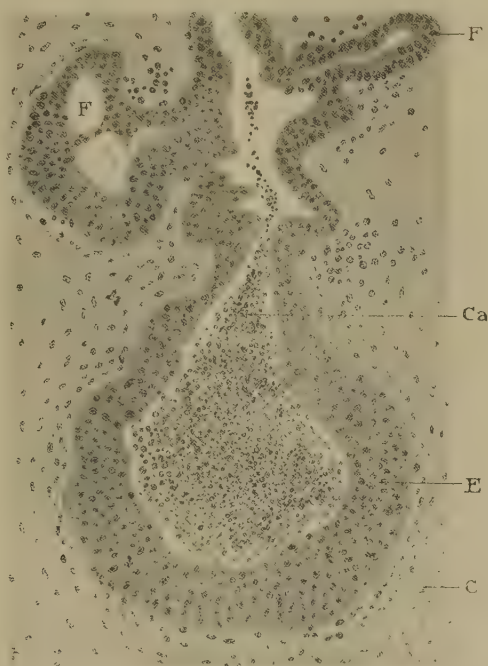


FIG. 611. — Pigeon sacrifié 5 jours après l'irradiation de la bourse. Follicule involué en train d'éliminer ses lymphocytes détruits.

*Ca*, cavité remplie de grains colorés par l'hématoxyline au fer et représentant des produits de destruction de lymphocytes ; — *E*, épithélium du follicule ; — *C*, tissu conjonctif ; — *F*, *F*, follicules à un stade plus avancé de l'involution. 135 diam.

sensibilité toute particulière de la bourse à l'irradiation est tout à



FIG. 612.

FIG. 612. — Poulet de 3 mois sacrifié 4 jours après l'irradiation de la bourse. Coupe transversale de la bourse. Atrophie complète des follicules. Grossi 4 fois.

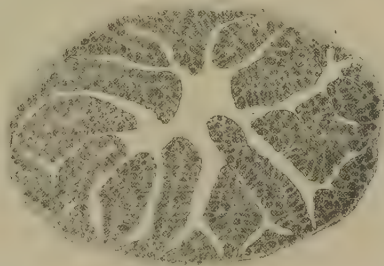


FIG. 613

FIG. 613. — Poulet de 3 mois. Témoin de la même couvée que le précédent. Grossi 4 fois.

fait comparable à celle du thymus. L'action élective des rayons sur

les lymphocytes ne semble pas une action spécifique; le résultat est dû à la sensibilité beaucoup plus grande des lymphocytes.

On peut obtenir, avec les rayons du radium, une involution absolument analogue (1).

**La bourse de Fabricius considérée comme un thymus cloacal.** — L'histoire de la bourse des Fabricius rappelle beaucoup celle du

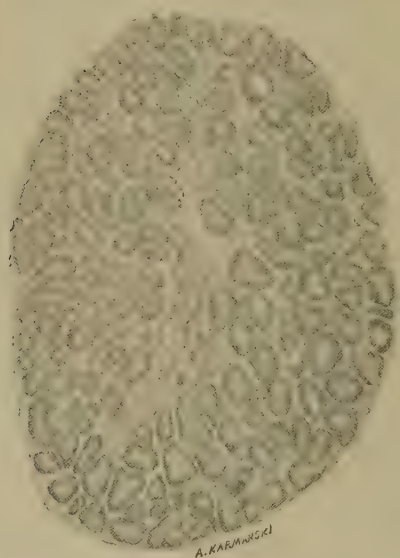


FIG. 614. — Pigeon de 2 mois et demi, sacrifié 24 heures après l'irradiation de la bourse. Coupe transversale de la bourse. Atrophie des follicules, raréfaction des lymphocytes. 12 diam.

thymus. Comme lui, c'est un organe d'abord épithélial qui se transforme en un organe lymphoïde. Comme lui, c'est un organe transitoire qui s'atrophie progressivement à partir du moment où l'individu a atteint sa maturité sexuelle. La sensibilité toute particulière du thymus et de la bourse de Fabricius à l'inanition et à l'irradiation, le mécanisme identique de l'involution caractérisée essentiellement par la disparition des lymphocytes sont encore des raisons de rapprocher ces deux organes. La bourse de Fabricius peut être considérée comme un thymus cloacal.

Comme la bourse de Fabricius, le thymus est un organe lympho-épithélial, c'est-à-dire un organe dans lequel lymphocytes et tissu

épithélial se sont associés et adaptés l'un à l'autre. Les faits sont plus frappants dans la bourse parce qu'ici, contrairement à ce qui se passe dans le thymus, le bourgeon épithélial reste en continuité avec le revêtement qui lui a donné naissance, tandis que dans le thymus, l'ébauche épithéliale primitive se sépare de sa matrice et subit des remaniements considérables. Chez les Poissons osseux, cependant, le thymus reste en continuité avec l'épithélium pharyngé. Ce thymus en plaque, plus simple, constitué essentiellement par un épaississement de l'épithélium du pharynx infiltré par les lymphocytes a

(1) Par exemple, au moyen d'un tube d'émanation placé dans le cloaque, et avec 5 millicuries détruits en 24 à 48 heures.



beaucoup de ressemblance avec le follicule éversé de la bourse de Fabricius de certains oiseaux. On trouve là des passages entre la bourse et le thymus des Vertébrés supérieurs dans lequel les éléments épithéliaux, complètement séparés de leur matrice originelle,

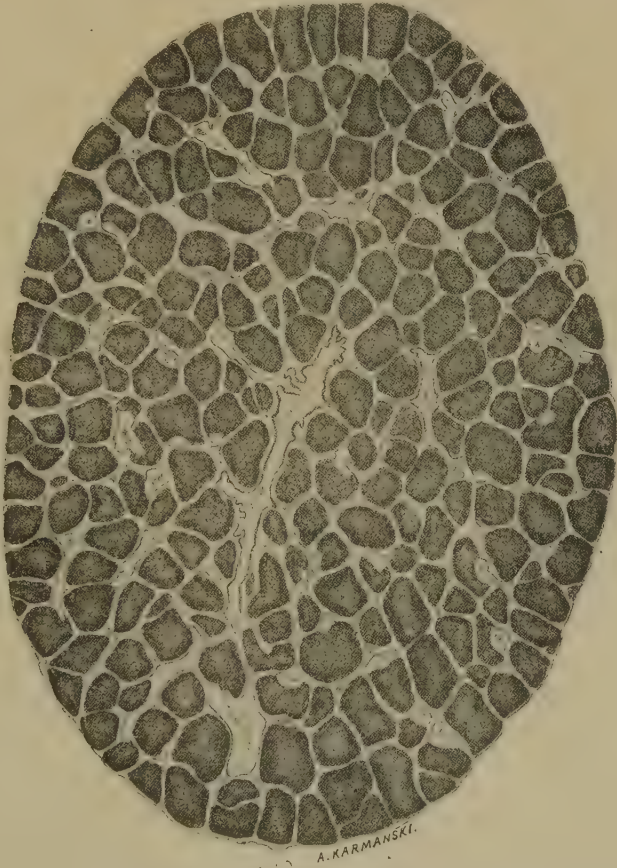


FIG. 615. — Pigeon de 2 mois et demi. Témoin appartenant à la même paire que le précédent (fig. 614). Coupe transversale de la bourse. 12 diam.

sont représentés par les corps de Hassall et le réticulum cellulaire qui y est adhérent.

Le thymus et la bourse de Fabricius ne sont pas les seuls organes dans lesquels peuvent se voir des relations intimes entre un épithélium endodermique et un tissu lymphoïde mésenchymateux. En de nombreux points du tube digestif, les cellules lymphoïdes s'accumulent, comme nous l'avons vu, au contact de l'épithélium de revê-

tement, le plus souvent autour des cryptes. Les lymphocytes infiltrent l'épithélium superficiel qu'ils découpent et transforment en une sorte de charpente réticulée.

Cette association de l'épithélium et des cellules lymphoïdes devient beaucoup plus intime dans la bourse de Fabricius et dans le thymus où le tissu épithélial est devenu un véritable réticulum ; les cellules lymphoïdes, de leur côté, parfaitement adaptées à cette situation particulière, se multiplient activement par mitose, au sein du réseau épithélial.

Nous trouvons ainsi dans les follicules linguaux, les plaques de Peyer, les amygdales, la bourse de Fabricius, le thymus, des exemples progressivement compliqués de cette symbiose des lymphocytes et du tissu épithélial qui a pris, dans la bourse et dans le thymus, des caractères fixes et constitue des organes lymphoïdes tout particuliers auxquels convient le nom d'organes lympho-épithéliaux. Il

est bien difficile de croire qu'une association, d'abord fréquente et banale, mais qui se perfectionne graduellement dans les organes que nous avons cités est purement accidentelle, et il est bien probable qu'elle conditionne de nouvelles fonctions, distinctes de l'hématopoïèse (1).

FIG. 616

FIG. 616. — Pigeon. Coupe transversale de la bourse de Fabricius, 5 jours après l'action d'un tube d'émanation de radium placé dans le cloaque; 5 millicuries absorbés en 24 heures. Les follicules sont complètement dépeuplés de lymphocytes et transformés en bourgeons épithéliaux. 7 diam.

FIG. 617.

FIG. 617. — Pigeon témoin du même poids. Coupe transversale de la bourse. 7 diam.

(1) Activation des sécrétions, réserve de matériaux nucléaires, etc. Voir ch. XVIII.

## CHAPITRE XVI

### RÉGÉNÉRATION DU SANG APRÈS LES HÉMORRAGIES LES ANÉMIES ET LES ÉTATS HÉMOLYTIQUES

L'étude des organes et des tissus hématopoïétiques nous amène à examiner la manière dont ils interviennent dans la réparation du sang. C'est surtout en provoquant des hémorragies chez les animaux que la régénération a été étudiée avec le plus de profit. La perte de sang, brusque et considérable, produit ce qu'on nomme une anémie aiguë post-hémorragique qui peut guérir progressivement dans un temps qui varie avec l'importance de la perte sanguine. Dans d'autres cas, les pertes de sang se répètent longtemps et produisent une anémie post-hémorragique chronique dont la pathogénie, plus compliquée, suppose des troubles plus profonds de la nutrition générale et de l'hématopoïèse. L'étude de ces états pathologiques nous conduira à entreprendre celle des diverses anémies (1).

#### RÉGÉNÉRATION DU SANG APRÈS LES HÉMORRAGIES

**Anémie post-hémorragique expérimentale.** — Pour étudier, expérimentalement, la régénération du sang et les anémies, on s'est adressé tout naturellement aux hémorragies. Ces expériences ont été souvent réalisées chez le

(1) On peut nommer anémie tout état pathologique qui s'accompagne de modifications du sang altérant sa fonction respiratoire et nutritive. Ces modifications portent avant tout sur les hématies et les plus caractéristiques sont constituées par la diminution de nombre de ces éléments, leurs lésions, la diminution de la quantité d'hémoglobine ou ses altérations. Ainsi doivent être éliminés les états pathologiques qui peuvent présenter les symptômes extérieurs de l'anémie comme la faiblesse et la pâleur, mais ne s'accompagnent pas des modifications du sang de l'anémie. On peut par extension rattacher aux anémies les maladies dans lesquelles la composition du sang est appauvrie en substances diverses contenues dans le plasma et qui modifient la valeur de ce liquide dans les échanges nutritifs.

lapin et chez le chien (1). Chez le lapin, la ponction de la veine jugulaire superficielle, volumineuse, ponction faite avec un petit trocart ou une seringue en verre stérilisée permet de retirer une quantité de sang suffisante. On peut aussi s'adresser aux veines ou aux artères auriculaires. Si l'on veut utiliser beaucoup de sang, on s'adresse à une artère, carotide ou fémorale; chez le chien, on choisit généralement la fémorale, dans laquelle on introduit une canule de verre. La quantité de sang soustraite est rapportée au poids du corps de l'animal.

On admet généralement que chez la plupart des mammifères, la vie est en danger quand la quantité de sang soustraite en une fois atteint environ la moitié de la masse totale. Mais chez le lapin, la mort arrive en général avant cette limite, tandis que chez le chien, beaucoup plus résistant, elle peut être dépassée. Chez le chien, la mort survient, en général, lorsqu'on a enlevé en une fois une quantité de sang égale à environ 4 à 5 p. 100 du poids du corps (2). Chez le lapin cette quantité dangereuse ou mortelle s'abaisse à 2,75 ou 2,50 p. 100 (3). Chez le rat, également très sensible, la mort survient en général quand on atteint ou dépasse en une fois 2 p. 100 du poids du corps (4).

Dans cette question, il faut notamment tenir compte de beaucoup de facteurs. L'hémorragie est moins bien supportée si elle est rapide que si elle est lente, et tout naturellement, des pertes considérables peuvent être supportées si elles sont fractionnées. L'âge du sujet, son sexe, son état physiologique (5), la quantité d'eau que contiennent ses tissus au moment de l'expérience, le bon fonctionnement de son système circulatoire, entrent en ligne de compte.

Le phénomène le plus frappant qui suit l'hémorragie, c'est la diminution du nombre de globules rouges par unité de volume du sang. Cette diminution s'explique par l'afflux subit des liquides tissulaires et de la lymphe dans le plasma (6), afflux qui tend à rétablir le volume primitif. Cette chute globulaire est brusque, mais elle se

(1) Pour la régénération du sang après les hémorragies chez les Vertébrés inférieurs, voir ch. XVIII.

(2) HAYEM, Leçons sur les maladies du sang, 1882 et 1900; *Archives de physiologie*, 1888.

(3) Cf. ILÉDON, *Archives méd. exp.*, XIV, 1902.

(4) JOLLY et STINI, *Société de Biologie*, 22 juillet 1905. Les oiseaux plongeurs sont assez résistants: les chiffres donnés par Ch. Richet pour le canard sont voisins de 4 p. 100. (Travaux du laboratoire, 1902).

(5) Les nouveau-nés, les animaux jeunes, les sujets âgés, sont plus sensibles que les adultes.

(6) Le lymphe joue certainement un rôle important dans cette dilution; toutefois, d'après les expériences de LESSER (*Archiv f. An. u. Phys.*, 1878), la dilution du sang se produit aussi, même chez des animaux saignés après la ligature du canal thoracique. L'effet des liquides interstitiels est mis en évidence par de nombreux faits: après les hémorragies, les séreuses absorbent en général plus vite les substances toxiques ou médicamenteuses.



prolonge pendant quelque temps après que le sang a cessé de couler, soit que la dilution n'atteigne pas tout de suite son maximum (1), soit qu'il y ait au début des destructions globulaires, comme permettent de le supposer certains faits : altérabilité plus grande des hématies constatée à ce moment (2), présence de pigments sanguins et de globules en destruction dans la rate des animaux sacrifiés après quelques jours. La rénovation se fait ensuite ; elle est beaucoup plus lente que la chute globulaire.

La grandeur de la chute globulaire dépend naturellement de l'importance de l'hémorragie. Sa durée, sa grandeur et le temps nécessaire à la réparation sont à peu près proportionnels à la grandeur de l'hémorragie.

D'une manière générale, et simplement pour fixer les idées, chez le chien, pour des pertes de sang uniques, allant de 1 à 5 p. 100 du poids du corps, une perte de 1 p. 100 entraîne une chute globulaire voisine de 10 p. 100 ; la chute dure un jour et la réparation n'est achevée qu'après une semaine. Des pertes de 2, 3, 4 p. 100 produisent de même des chutes globulaires voisines de 20, 30, 40 p. 100, qui durent au moins 2, 3, 4 jours et mettent 2, 3, 4 semaines à se réparer (3). Ces résultats s'appliquent surtout aux expériences faites sur le chien ; chez le lapin, plus sensible du reste aux hémorragies, les chutes sont un peu plus grandes et un peu plus rapides que chez le chien (4) ; pour des pertes de sang équivalentes, la durée de la réparation semble à peu près la même. Les chiffres donnés sont du reste destinés seulement à fixer les idées ; la rapidité de la régénération n'est pas absolument proportionnelle à la quantité de sang soustraite ; elle dépend aussi d'autres facteurs : âge, résistance individuelle, etc. (5).

(1) Le volume primitif se rétablit très vite ; sur ce point, un grand nombre de constatations concordent. Mais il n'est pas immédiatement reconstitué.

(2) CHANEL, Th. Lyon, 1880 ; — VIOLA et JONA, *Archives de Physiologie*, XXVII, 1895 ; — DAWSON, *Am. Journal of Physiology*, 1900.

(3) MALASSEZ, Cours du Collège de France 1885, et Exposé des titres. Paris. Masson, 1894, p. 23 ; — BAUMANN, *J. of Physiology*, XXIX, 1903 ; — ANTONENKO, *Archives des sciences biologiques de Saint-Petersbourg*, 1893 ; — DAWSON, *Am. J. of Phys.*, 1900.

(4) WILLEBRAND, *Zur Kenntniss der Blutveränderungen nach Aderlüssen*, Berlin, 1900 ; — PEMBREY et GÜRBER, *J. of Physiology*, 1894. Pour des saignées équivalentes, la chute globulaire dure plus longtemps chez le chien que chez le lapin (1 à 2 jours chez le lapin pour 1 à 5 jours chez le chien). La chute globulaire durerait plus longtemps chez les animaux narcotisés, toutes choses égales d'ailleurs.

(5) Dans quelques expériences publiées, on a observé aussitôt la saignée, une augmentation. Il est probable que ces faits exceptionnels s'expliquent par des actions vasomotrices : sous l'influence de la saignée, il se produit, dans certains territoires internes, une contraction des petits vaisseaux qui diminue la capacité vasculaire générale, chasse les globules dans les vaisseaux périphériques. Il s'agirait donc surtout d'une répartition inégale.

Si l'hémorragie est unique et peu considérable, la chute de l'hémoglobine est parallèle à celle des globules rouges; la valeur globulaire ne change pas. Si l'hémorragie est notable, l'hémoglobine subit une diminution, en général plus grande que le nombre des globules (1); elle se répare plus lentement aussi, d'où un abaissement de la valeur globulaire, surtout apparent pendant la première phase de la réparation (2).

A la suite de l'hémorragie, il existe donc une première période assez courte pendant laquelle le chiffre des globules rouges et celui de l'hémoglobine baissent parallèlement. Dans une seconde période, le nombre des hématies se relève rapidement; l'hémoglobine reste stationnaire ou tombe encore un peu, la valeur globulaire s'abaisse. Dans une troisième période enfin, le nombre des hématies continue à s'élever, mais plus lentement; le chiffre de l'hémoglobine s'accroît; la valeur globulaire se relève. Celle-ci n'atteint son chiffre normal que bien après le nombre des hématies. Le nombre des globules rouges ne suffit donc pas à indiquer que la réparation est complète; il existe à la fin de la réparation une période plus ou moins longue, dans laquelle les hématies, bien qu'en nombre normal, sont moins colorées qu'avant l'expérience. L'organisme fabrique d'abord les cellules; il élabore l'hémoglobine plus lentement; il la distribue sur un plus grand nombre d'hématies, augmentant ainsi les surfaces d'échange. Cette fragmentation du pigment respiratoire apparaît ainsi comme un phénomène heureux tendant à rétablir le plus rapidement possible l'équilibre primitif.

Les nouveaux globules qui arrivent au sang pendant la période de réparation sont donc plus pauvres en pigment sanguin que les anciens. On a attribué cette lenteur de l'hémoglobine à se réparer à l'insuffisance du fer, dont l'apport par les aliments serait suffisant dans le renouvellement normal et insuffisant lorsque les tissus hémato-poïétiques sont astreints à fournir un grand effort réparateur (3). Dans certaines anémies, comme nous le verrons un peu plus loin,

(1) INAGAKI, *Zeitschrift f. Biologie*, XLIX, 1907. Le fait est probablement en rapport avec les premiers stades de la réparation, apportant des hématies jeunes, moins riches en pigment sanguin.

(2) L'hémoglobine retarde sur les globules, dans les expériences faites chez le chien et chez le lapin, d'environ 4 à 8 jours.

(3) SCHAUMAN et WILLEBRAND, *Berliner Klin. Woch.*, 1899; — WILLEBRAND, *l. c.*; — ATHANASIU, art. Hémorragie, in *Dict. de Physiologie* de CH. RICHTER; — KUNKEL, *Archiv — f. ges. Phys.*, LXI, 1895; — BAUMANN, *J. of Phys.*, 1903. D'après certaines observations, la réparation marcherait plus rapidement si l'alimentation contient le fer indispensable. On peut admettre que des aliments pauvres en fer comme le lait et ses dérivés sont défavorables à la réparation.

l'insuffisance de l'apport alimentaire du fer peut entrer en ligne de compte. Mais les besoins de fer sont en somme minimes ; chez l'animal normal qui a été saigné, l'apport alimentaire est en général suffisant. La lenteur plus grande de la réparation de l'hémoglobine tient à la lenteur même du travail chimique dont elle est le résultat, phénomène plus long et plus compliqué que la multiplication et l'évolution de cellules déjà préparées. Au moment de l'hémorragie, l'organisme possède dans ses tissus, dans sa moelle rouge, une réserve abondante de jeunes globules rouges, relativement pauvres en hémoglobine. Il les livre à la circulation générale en même temps qu'il multiplie les globules rouges nucléés et les formes mères. Il donne pendant quelque temps des éléments pauvres en substance active, en attendant de pouvoir mettre en circulation des éléments exactement titrés.

Le diamètre moyen des hématies, après les hémorragies expérimentales, est presque toujours augmenté (1). Cette augmentation peut être constatée parfois au bout de quelques jours. Le diamètre est aussi plus irrégulier : on trouve des hématies dont le diamètre dépasse fortement celui des plus gros globules normaux. Il est très rare que cette irrégularité de diamètre s'accompagne d'une irrégularité de forme, d'une poikilocytose véritable (2). Pendant la réparation, les diamètres tendent à s'égaliser.

L'augmentation du diamètre globulaire a été attribuée à l'hydrémie, à la diminution de la concentration moléculaire du plasma sanguin. Mais, pour bien des raisons, cette explication ne semble pas juste. L'augmentation est très lente, progressive, elle atteint son maximum bien après l'arrivée du plasma interstitiel ; ce maximum est postérieur à celui de la chute globulaire qui évidemment ne survient qu'après le rétablissement du volume primitif. Il vaut mieux, pour expliquer l'augmentation de diamètre, faire appel aux phénomènes intimes de la réparation et se rappeler que les jeunes cellules sanguines sont toujours plus grosses que les éléments arrivés à maturation. C'est là un fait général.

L'irrégularité de diamètre est aussi un défaut de fabrication : il est dû au travail rapide et intense de la multiplication et de la différenciation cellulaires (3).

(1) Les résultats contraires tiennent probablement à une différence de technique (voir ch. III).

(2) AUBERTIN (Thèse Paris, 1905) l'aurait observée cependant chez des lapins soumis à des saignées répétées.

(3) Comme un artisan pressé, l'organisme livre des objets de dimensions inégales. Cette interprétation suffit-elle à expliquer l'existence des plus petits globules, ou ceux-ci sont-ils dus à la fragmentation ? La question n'est pas tranchée. Certains auteurs

La dégénérescence anémique des hématies (polychromasie), l'apparition des granulations basophiles, la diminution de la résistance moyenne (1) sont des réactions fréquentes, mais inconstantes. On observe toujours une augmentation du nombre des globulins.

L'apparition de globules rouges nucléés dans le sang après les saignées expérimentales, est un phénomène à peu près constant. Certains mammifères, comme le chat et le rat (2) en montrent déjà dans le sang, à l'état normal; ils augmentent seulement de nombre. Ils peuvent atteindre parfois des chiffres de 1.000 à 1.500 par millimètre cube. L'apparition de ces éléments est évidemment liée à l'effort des tissus hématopoiétiques, à l'afflux des réserves cellulaires; mais le phénomène n'a pas de valeur pronostique bien nette et ne permet guère de préjuger de la rapidité de la réparation.

Cette réaction est plus rapide et plus intense à la suite d'une deuxième saignée qu'après la première. Elle est plus marquée chez les animaux jeunes que chez les animaux âgés. C'est en général dans les jours qui suivent la saignée que la réaction est le plus marquée.

Les globules rouges nucléés qui apparaissent à la suite des hémorragies aiguës répondent au type normoblaste. Les mégalo blastes sont plus rares.

On peut voir aussi apparaître des hématies portant des restes nucléaires. La réaction est moins intense et moins régulière que la précédente. Elle est à peu près constante chez le rat (3). Les hématies portant des restes nucléaires sont toujours moins nombreuses que les hématies nucléées, mais elles apparaissent en même temps, c'est-à-dire surtout au début de la période de réparation.

La leucocytose est fréquente, habituelle, sinon constante, après les grandes hémorragies. Elle peut survenir en dehors de toute infection surajoutée; elle peut être considérée comme l'expression de l'effort réparateur des tissus hématopoiétiques et aussi comme une conséquence de l'arrivée du plasma interstitiel en plus grande quantité. Peut-être la vaso-constriction qui se produit dans certains territoires, et qui tend à rétablir la pression, entre-t-elle pour une part dans la production du phénomène (4). Cette leucocytose s'accompagne d'une élévation de

admettent que les plus gros globules sont de jeunes cellules, mais attribuent les plus petits à la fragmentation. Hayem considérait l'apparition de ces microcytes comme un phénomène de régénération, parce qu'il voyait en eux des intermédiaires avec les globulins qu'il considérait comme des hémato blastes.

(1) SMITH, *The Journal of med. Research*, XII, 1904.

(2) Ils existent aussi chez le chien et le lapin, mais en nombre infime (voir ch. III).

(3) JOLLY et STINI, *Soc. de Biologie*, 22 juillet 1905.

(4) Voir ch. VII.



la proportion des polynucléaires (1); c'est un phénomène précoce et qui dure peu de temps en général, si l'hémorragie ne se renouvelle pas. Dans certaines expériences, le nombre absolu des leucocytes ne s'élève pas, mais on observe une augmentation de la proportion des polynucléaires; elle est brusque, appréciable déjà quelques heures après la saignée et a disparu le plus souvent après vingt-quatre heures.

La partie liquide du sang subit aussi, après l'hémorragie, des modifications. Le volume du sang est diminué; malgré l'apport immédiat d'une certaine quantité de lymphes et de plasma interstitiel, il n'est pas tout de suite reconstitué: la contraction des vaisseaux, dans certains territoires, lutte contre l'abaissement subit de pression et diminue par suite le volume. Les évaluations de la masse totale du sang parlent dans le même sens et tendent à montrer que le volume ne se rétablit que peu à peu (2).

L'arrivée des liquides interstitiels et de la lymphe est exprimée par l'abaissement du nombre des hématies et du chiffre de l'hémoglobine et aussi par la diminution du poids sec dans les analyses de sang total. Comme les liquides tissulaires, interstitiels, et la lymphe, contiennent d'une manière générale, plus d'eau que le plasma normal, le plasma lui-même se trouve nettement dilué; c'est ce que montrent les analyses du sérum dont la densité et le poids sec sont diminués. Cette hydrémie véritable ne touche cependant guère la composition saline et la concentration moléculaire. Après les hémorragies, la pression osmotique du sang, mesurée par l'abaissement du point de congélation, bouge peu. L'équilibre osmotique, grâce au pouvoir de diffusion considérable des substances salines, n'est pas troublé ou se rétablit presque immédiatement. Il n'en est pas de même pour les substances albuminoïdes dont le pouvoir de diffusion est extrêmement faible et qui du reste ne peuvent pas être reconstituées immédiatement, de sorte que l'hydrémie causée par leur diminution, dure forcément un certain temps; la densité du sérum diminue. La réparation de ces substances paraît cependant très rapide. C'est ce qui explique les divergences des résultats obtenus. Certaines paraissent même augmentées. C'est ainsi que le sang du

(1) Le nombre absolu des lymphocytes est augmenté aussi, ce qui est probablement dû à l'afflux de la lymphe. Chez le lapin, le nombre relatif des lymphocytes peut être augmenté aux dépens des mononucléaires et des éosinophiles. On peut même observer de la lymphocytose pendant les premières heures (AUBERTIN, Th. Paris, 1905). Dans quelques expériences on a observé une diminution initiale du nombre des leucocytes précédant l'augmentation.

(2) HAYEM, *Leçons sur les modifications du sang*, 1882, p. 205.

chien, qui à l'état normal, est très pauvre en peptones, en renferme, après les hémorragies, des quantités considérables (1). Il en serait de même des substances génératrices de la fibrine, ce qui explique l'augmentation de rapidité de la coagulation du sang. Si dans le cours d'une saignée unique et mortelle, la fibrine diminue, elle se répare, après la saignée, avec une très grande rapidité, et on la trouve en général augmentée après des saignées successives (2). D'après certaines observations, cette fibrine régénérée serait modifiée: elle serait après des hémorragies répétées, moins élastique et moins rétractile.

**Modifications du sang après les hémorragies répétées. Anémie post-hémorragique expérimentale chronique.** — Les modifications qui se produisent dans le sang à la suite des hémorragies répétées, sont de même ordre que celles que nous venons d'étudier. Si l'intervalle de temps qui sépare deux hémorragies consécutives est grand et laisse à l'organisme le temps de réparer ses pertes, les effets de la seconde hémorragie peuvent être semblables à ceux de la première (3). Il n'en est plus de même si l'intervalle est court, insuffisant pour laisser à l'organisme le temps de réparer complètement sa perte sanguine; les effets de la seconde hémorragie s'ajoutent alors à ceux de la première. En considérant des saignées d'égale volume, l'effet produit par la deuxième sera plus intense que l'effet produit par la première, et la troisième produira un résultat encore plus accentué. Si l'animal est en bon état, reçoit une nourriture convenable et peut faire les frais de ce nouvel effort, la fonction hématopoiétique est excitée et c'est de cette façon qu'on obtient expérimentalement, les modifications fonctionnelles les plus évidentes des tissus hématopoiétiques. Si l'effort demandé est au-dessus des forces de l'organisme, si les hémorragies se succèdent d'une façon répétée et sont importantes, la nouvelle hémorragie trouble la réparation. De petites saignées successives excitent l'effort réparateur des tissus (4), des saignées successives notables épuisent l'animal et retar-

(1) D'ARSONVAL, *Soc. de Biologie*, 14 février 1880.

(2) HAYEM, *Leçons*, 1882, p. 222.

(3) On a cité de nombreux exemples de résistance parfaite à des hémorragies répétées, par exemple chez les chevaux qui servent à la récolte du sérum et qui, dans l'intervalle des saignées, ont tout le temps de réparer complètement leur sang.

(4) Chez un animal recevant de la nourriture à volonté, les petites saignées répétées excitent l'appétit et l'organisme emploie souvent avec profit ce surplus d'aliments, car le poids du corps augmente (HAWK et GIES, *Am. J. of Physiology*, XI, 1904). Cette augmentation de poids était bien connue chez l'homme, au moment où la saignée était en honneur; les petites saignées répétées poussent donc l'organisme à faire des réserves nutritives.

dent la réparation. C'est alors qu'on observe un abaissement de la valeur globulaire et un retard de la réparation de l'hémoglobine. Parfois peut s'installer une véritable anémie, avec augmentation du diamètre moyen et poikilocytose (1); il est cependant très difficile d'obtenir chez l'animal, par des saignées successives, l'installation d'une anémie persistante, sans effort réparateur, d'une anémie chronique véritable, en un mot, comme on en voit apparaître chez l'homme.

**Modifications des tissus hématopoiétiques après les hémorragies répétées.** — Sans parler des lésions de dégénérescence qui ont été signalées parfois dans le foie, les reins, l'estomac, les fibres cardiaques, etc., les hémorragies répétées produisent dans les tissus hématopoiétiques des modifications importantes qui sont surtout des hyperplasies. La transformation de la moelle adipeuse en moelle lymphoïde rouge est la plus frappante de ces modifications. Elle a été étudiée ailleurs (2). Nous rappellerons seulement que la moelle est un tissu hématopoiétique diffus et qu'il ne faut pas s'attendre à trouver dans ces réactions la régularité qui a été trop souvent schématisée (3). La réaction ne frappe pas indistinctement tous les os; l'observation à l'œil nu est insuffisante à la juger. Chez le chien, les diaphyses des os longs contiennent presque toujours une moelle franchement adipeuse; après des hémorragies répétées, on trouve à la périphérie, au contact de la paroi du canal diaphysaire, une mince enveloppe de moelle rouge pulpeuse. Chez le cobaye et le rat dont les diaphyses sont toujours remplies de moelle rouge lymphoïde, c'est seulement une analyse histologique minutieuse qui permettra d'apprécier la réaction, caractérisée surtout par l'apparition de foyers de globules rouges nucléés. Chez le lapin, dont la moelle diaphysaire est une moelle mixte, adipo-lymphoïde, l'analyse microscopique montrera facilement la présence de ces foyers et l'hyperplasie du tissu lymphoïde.

Une réaction plus frappante encore c'est l'apparition de cellules myéloïdes en des points anormaux (4). La rate du lapin et du cobaye

(1) AUBERTIN, Th. Paris, 1905; — HAYEM, *Leçons*, 1882, p. 299. Le sérum des animaux subissant des saignées répétées acquiert le pouvoir d'exciter la réparation lorsqu'il est injecté à d'autres individus (CARNOT et DEFLANDRE, *C. R. Ac. des sciences*, 27 août 1906).

(2) Voir chap. XII.

(3) L'état de la moelle varie plus encore avec l'âge de l'animal qu'avec bien des dispositifs expérimentaux; il varie avec l'espèce et avec l'os examiné. Il faut donc, dans ces expériences, prendre des témoins de la même espèce et du même âge, bien comparables, et examiner les mêmes os.

(4) DOMINICI, XIII<sup>e</sup> Congrès int. de médecine, Paris, 1900; *C. R. Section d'An. path.*, p. 289; Ass. des Anatomistes, Lyon, 1901, et *Archives d'An. micr.*, 1921.

est très favorable à ces expériences. Par des saignées rapprochées les unes des autres, pratiquées par ponction des veines auriculaires, il est facile d'enlever à un lapin de 2.500 grammes, 250 grammes de sang en une douzaine de jours, soit environ 20 cc. par jour. On voit apparaître alors parfois dans la rate de l'animal sacrifié, des groupes de cellules semblables aux myélocytes, homogènes ou granuleux, et des foyers de globules rouges nucléés. Ces réactions sont faciles à apprécier aussi chez le cobaye. Il semble que ces foyers nouveaux de globules rouges nucléés soient moins abondants ici qu'à la suite des intoxications qui produisent des destructions globulaires rapides et considérables. Les globules rouges nucléés forment des îlots dans les cordons et les sinus veineux ; on observe leur division par mitose et tous les stades de leur évolution. Les cellules lymphoïdes germinales (myéloblastes) existent aussi dans les sinus et les cordons de la pulpe, à côté de myélocytes à granulations acidophiles. Enfin on observe des mégacaryocytes, dans les cordons de la pulpe et dans les sinus. La rate fabrique donc ici des globules rouges et des globules blancs et son effort s'ajoute à celui de la moelle osseuse.

Ces réactions sont au contraire assez rares dans les ganglions lymphatiques, le thymus, le tissu lymphoïde du tube digestif, alors qu'elles se voient assez facilement dans la rate, qui possède, au point de vue de la différenciation cellulaire, un pouvoir intermédiaire à celui de la moelle osseuse et à celui des ganglions. Quant aux troubles proprement dits de la fonction hématopoïétique, les expériences de saignée chez les animaux les montrent plus rarement ; il faut pour arriver à les produire, associer d'autres facteurs à l'hémorragie.

**Anémie aiguë post-hémorragique chez l'homme.** — L'anémie aiguë post-hémorragique se présente souvent chez l'homme, avec des caractères moins réguliers que dans les expériences, par suite de l'influence qu'exerce sur les phénomènes réparateurs, la cause même de l'hémorragie. Il est cependant des cas où cette cause est un facteur peu important en regard de la grandeur de la perte sanguine comme dans les hémorragies traumatiques, les grandes hématomèses de l'ulcus stomacal ou à la suite des grandes métrorragies de la délivrance. Dans ces cas, si l'état général du sujet était bon au moment de l'hémorragie, et si aucune complication infectieuse n'est venue la troubler ; la réparation est en général tout à fait comparable à celle qu'on observe dans les hémorragies traumatiques expérimentales.



Les petites hémorragies veineuses produites chez l'homme par la saignée exercent en général peu d'influence sur la composition histologique du sang et ne permettent pas d'apprécier la réparation (1). En dehors de son effet décongestionnant ou désintoxicant, la saignée exerce chez l'homme à peu près sain, un effet souvent bienfaisant, qui explique, sans les justifier, les abus auxquels elle a donné lieu autrefois. On a noté souvent, en effet, une augmentation du poids du corps consécutif, chez des sujets bien nourris (2).

Les hémorragies accidentelles abondantes permettent, au contraire, d'étudier chez l'homme, la réparation. Et d'abord, une première question se pose, et elle est importante; quelle est la perte de sang qui peut être subie sans entraîner la mort? Chez les animaux, où la quantité de sang soustraite peut être évaluée exactement comme le poids antérieur de l'individu, où la masse totale est connue pour une espèce donnée, d'une manière assez approchée, la réponse est déjà difficile; néanmoins nous avons vu que pour les espèces où les faits ont été le mieux observés, une perte de sang unique correspondant, chez le chien à 4 à 5 p. 100 du poids du corps (55 à 60 p. 100 environ de la masse totale), chez le lapin et le rat, à 2 ou 2,5 p. 100, met la vie en danger ou provoque la mort (3).

La réponse à la question est beaucoup plus difficile à donner chez l'homme, même en dehors de toute variation individuelle, parce que les éléments du problème: quantité de sang perdue, poids antérieur du sujet, manquent presque toujours et que la masse totale n'est connue que d'une manière très approximative. De l'expérience clinique générale, il ressort toutefois que l'homme peut subir sans mourir de très grandes pertes sanguines. En admettant, d'après les expériences sur les animaux, un chiffre voisin de 4 p. 100, on est probablement assez près de la vérité. Pareille hémorragie représente pour un homme de 65 kilos, l'énorme perte d'environ 2 litres à 2 litres et demi de sang (4).

(1) Une saignée de 4 à 500 grammes chez l'homme produit cependant déjà un abaissement appréciable du nombre des globules rouges et de la quantité d'hémoglobine.

(2) HAYEM, *Leçons*, 1882, p. 327. Le fait a été observé aussi chez les animaux bien nourris, mais il n'est pas constant. Il est dû à une activité plus grande des échanges qui se passent dans les tissus, la saignée provoquant le sujet à manger davantage. (Voir STRUBELL, *Der Aderlass*, Berlin, 1905). Dans l'anémie post-hémorragique, les échanges respiratoires sont à peu près normaux, même après les pertes abondantes de sang, la consommation d'oxygène est à peu près la même que chez les gens bien portants, malgré la diminution des globules et de l'hémoglobine.

(3) Chez le chien saigné à blanc, la mort peut être évitée si on rétablit immédiatement le volume de la masse sanguine par une injection de sérum artificiel dans les vaisseaux.

(4) 50 à 60 p. 100 de la masse totale du sang en admettant chez l'homme le rapport de 1/16 donné par les recherches les plus récentes faites par la méthode de Haldane et Smith (voyez ch. III). Mais je crois ce chiffre trop faible.

Il est bien entendu que ce chiffre n'est donné que pour fixer les idées, qu'il varie forcément avec la résistance du sujet, son âge, son état antérieur, la position debout ou couchée où il se trouvait, la nature du traumatisme qui a produit la rupture vasculaire et souvent la brusquerie et la vitesse de l'écoulement du sang. Il est parfaitement certain que des pertes de sang beaucoup moindres peuvent entraîner une syncope mortelle. L'action directe de la dépression sur le système nerveux, la bulbe, le cœur, est en effet le point capital de la question et la composition du sang n'intervient guère dans cette première phase.

Il en est autrement quand le sujet a résisté au premier choc. Alors il peut être intéressant de savoir si le chiffre des globules rouges et de l'hémoglobine peut donner des renseignements sur le pronostic de la réparation.

Chez les individus qui viennent de subir une hémorragie traumatique, la chute globulaire est assez brusque, mais elle est graduelle, car elle dépend de l'arrivée plus ou moins rapide dans les vaisseaux sanguins, des liquides interstitiels et de la lymphe qui tendent à rétablir le volume primitif. On a essayé de tirer de la rapidité et de l'importance de la chute globulaire, chez les blessés, des renseignements sur l'importance même de l'hémorragie et sur le pronostic. Mais si la durée et la grandeur de la chute globulaire dépendent évidemment du volume de sang perdu, la vitesse de celle-ci n'est pas proportionnelle à la grandeur de l'hémorragie, car elle dépend avant tout de la rapidité avec laquelle les liquides interstitiels viennent rétablir le volume primitif. Les numérations pratiquées dans les premières heures donnent des renseignements fort utiles ; mais elles ne renseignent pas d'une manière certaine sur ce que sera l'abaissement globulaire au bout de 24 à 48 heures ; car, plus l'hémorragie est importante, plus la chute globulaire se prolonge de temps. D'une manière générale, une chute globulaire précoce et importante sera d'un pronostic grave ; mais, par contre, la lenteur de la chute dans les premières heures ne permettra pas toujours et nécessairement un pronostic favorable (1).

On peut aussi se demander quelle est, d'une façon approchée, le chiffre minimum des hématies et de l'hémoglobine compatible avec la vie et permettant la réparation ? De l'examen des meilleures observations publiées, il ressort que l'on peut fixer à environ 500.000 globules rouges par mmc. et à 2 p. 100 d'hémoglobine (2) la limite com-

(1) PICQUÉ, LAGOSTE et LARTIGAUT, *Réunion biologique de Bordeaux*, 2 décembre 1919.

(2) Au lieu de 4.500.000 et 13 p. 100 à l'état normal.

patible avec la vie. Cette limite n'est pas dépassée non plus dans les anémies graves chroniques, au moins dans l'immense majorité des cas. Ces chiffres correspondent, dans les anémies traumatiques, à un niveau instable, où la réparation est possible mais incertaine et où la vie est en danger. Ils ne sont guère atteints dans les anémies traumatiques aiguës que lorsque la perte de sang s'est faite en deux ou trois fois rapprochées, si elle a été assez lente en somme, pour empêcher la syncope mortelle,

Il sera plus intéressant de donner quelques exemples. Dans l'observation I de Hayem (1), concernant une femme de 21 ans, ayant subi, à la suite de la délivrance, deux hémorragies considérables, le sang, examiné quinze heures après la dernière hémorragie contenait 550.000 hématies ; cette femme a guéri, la réparation s'est faite. Dans l'observation que j'ai rapportée (2), et concernant un homme de 38 ans, saigné à blanc par deux hématomèses abondantes et produites à cinq jours d'intervalle, dans le cours d'une bonne santé apparente, le sang, examiné environ vingt heures après la dernière hémorragie ne contient que 650.000 hématies et 2,2 d'hémoglobine. La réparation s'est cependant faite normalement, comme nous le verrons un peu plus loin. Par contre, dans l'observation de Læper (3) concernant aussi une hématomèse considérable chez un homme de 32 ans, le chiffre des globules rouges, qui est de 840.000 cinq jours après l'accident, s'abaisse progressivement et tombe à 450.000 le jour de la mort ; l'hémoglobine tombe à 2 p. 100. Dans le cas de Aubertin (4) concernant un homme de 35 ans atteint d'hémorragies abondantes consécutives à la rupture de varices œsophagiennes, le nombre des globules rouges tombe, deux jours avant la mort, à 350.000. C'est le chiffre le plus bas qui ait été encore constaté dans l'anémie post-hémorragique. Dans l'observation de Hallopeau (5), concernant des hémorragies traumatiques par section de la linguale, chez un homme de 20 ans, le nombre des hématies qui est de 2.300.000 à la première numération, 4 jours après la première hémorragie, s'abaisse ensuite jusqu'à 555.000, après plusieurs hémorragies secondaires, et le blessé meurt trois jours après, à la suite d'une nouvelle hémorragie, et alors que le chiffre des globules rouges avait cependant commencé à se relever. Evidemment, dans ces cas mortels, la mort n'est pas la conséquence directe de l'abaissement globulaire ; bien des blessés

(1) HAYEM, *Du Sang*, 1889, p. 829.

(2) JOLLY, *Arch. de med. exper.*, 1901.

(3) LOEPER, *Clinique méd. de l'Hôtel-Dieu*, Paris, 1906.

(4) AUBERTIN, *Th. Paris*, 1905.

(5) HALLOPEAU, *S. de Biologie*, 20 juillet 1918.

meurent d'hémorragie traumatique avec des chiffres beaucoup plus forts, voisins de 2 millions et même supérieurs. Mais ces différentes observations nous montrent que l'abaissement globulaire ne peut guère descendre au-dessous des chiffres que nous avons indiqués comme limites, et que ces diminutions énormes, correspondant à 80 ou 90 p. 100 du chiffre primitif permettent cependant la réparation si une nouvelle hémorragie ne vient pas surprendre le sujet dans cet état instable.

Ces faits nous font voir la résistance très grande de l'espèce humaine; car des abaissements aussi considérables ne peuvent guère être obtenus chez les animaux, même chez le chien, qui peut supporter, sans mourir, de très grandes pertes de sang. Dans les anémies graves spontanées, on a observé des chutes globulaires plus considérables encore (1). Mais elles se produisent très lentement et précèdent de peu la mort. Dans les anémies symptomatiques suivies de réparation (2), il est très rare de voir le nombre des globules rouges descendre au-dessous de 1 million par millimètre cube. Dans ces différentes anémies, le chiffre de l'hémoglobine ne descend guère au dessous de 2 p. 100.

A cette limite extrême, la valeur globulaire n'est jamais diminuée : elle est normale ou forte ou même dépasse la normale (3). Le nombre des globules rouges peut donc, relativement au chiffre normal, subir un abaissement plus considérable que l'hémoglobine. C'est ce qu'on voit, d'une manière générale, dans toutes les anémies graves, chaque fois que le nombre des hématies s'abaisse beaucoup.

Peut-on tirer des faits que nous venons d'étudier, des indications opératoires, en dehors, bien entendu, de celles qui concernent l'hémostase ? L'indication opératoire est avant tout une notion clinique et le danger de l'intervention chez un anémique dépend de sa résistance générale et de celle du système nerveux plus encore que de la composition histologique du sang. On peut dire simplement que lorsque le chiffre des globules rouges est abaissé au-dessous du million et l'hémoglobine au-dessous de 4 p. 100, les moindres pertes de sang ont de l'importance et mettent la vie en danger. Mais la situation est dangereuse bien avant, déjà au-dessous de 2 millions, comme le montre l'observation de nombreux blessés. Au chirurgien d'être éco-

(1) 292.000 dans un cas de HAYEM, *Du Sang*, p. 782. 378.750 dans un cas de LÉPINE (*S. méd. des H.*, 14 juillet 1876).

(2) Dans les cas d'anémie cancéreuse mortels, les abaissements au-dessous de 1 million ne sont pas rares (HAYEM, *Du Sang*, p. 953, cas de sarcome des os avec 663.400 hématies).

(3) 30,3 dans l'observation que j'ai relatée, 44,4 dans le cas de LOEPER.



nome du sang de son opéré. Rares sont les cas où l'analyse histologique du sang arrêtera son intervention; même en partant de chiffres extrêmement bas, la réparation complète est possible.

La résistance individuelle est du reste assez variable; la femme semble avoir une résistance plus grande que celle de l'homme et l'enfant paraît au contraire plus sensible (1). La manière dont se fait l'hémorragie est d'une importance capitale, tout ralentissement de l'écoulement du sang accroissant les chances de survie. Pourtant, l'individu qui a échappé aux dangers immédiats de l'hémorragie ne peut être considéré comme sauvé; comme le montrent aussi bien les expériences sur le chien que l'observation clinique chez l'homme, la mort peut survenir plusieurs heures après que le sang a cessé de couler (2).

Pour étudier la réparation du sang dans l'anémie aiguë post-hémorragique, nous prendrons comme exemple le cas déjà rapporté concernant un homme de 38 ans qui dans le cours d'une bonne santé, avait subi, à quelques jours d'intervalle, deux énormes hématomèses, dues vraisemblablement à un ulcère de l'estomac (3).

L'examen du sang, pratiqué le lendemain de la seconde hémorragie, montrait 650.000 hématies par millimètre cube et 2,2 d'hémoglobine (4). En supposant qu'à ce moment, le sang ait recouvré déjà son volume primitif et en admettant, approximativement, pour le chiffre antérieur 4.500.000, on voit que c'est une perte d'environ 85 p. 100 que représente un pareil abaissement. Les courbes expriment mieux qu'une description la marche de la réparation. L'examen de ces courbes montre deux phases distinctes dans la régénération, tout au moins pendant la période où le malade a pu être observé. Dans une première phase, le nombre des hématies augmente rapidement, l'hémoglobine augmente lentement; la valeur globulaire, normale au début, s'abaisse. Dans une deuxième phase, le nombre des globules rouges augmente plus lentement, l'hémoglobine se répare au contraire plus vite: la valeur globulaire se relève (5).

(1) Les besoins de calorification sont en effet beaucoup plus grands chez l'enfant, la surface de refroidissement pour l'unité de poids étant plus grande que chez l'adulte. Les besoins nutritifs sont aussi plus grands, d'une manière générale, pour tous les organismes en voie de croissance. Ces considérations ne sont pas valables pour expliquer la différence de résistance constatée parfois entre les deux sexes, dont les échanges sont à peu près équivalents.

(2) HAYEM, *Leçons*, 1882, p. 151.

(3) JOLLY, *Archives de méd. exp.*, juillet 1901.

(4) 2 gr. 20 d'hémoglobine pour 100 centimètres cubes de sang (voy. ch. iv).

(5) Dans les hémorragies expérimentales, les deux phases sont précédées d'une autre, assez courte, pendant laquelle on observe une chute des globules et de l'hémoglobine. Cette phase a probablement existé aussi chez le malade, mais elle a précédé les exa-

La vitesse de la réparation est facile à évaluer pendant les six premières semaines. Dans les deux premières semaines, le malade a gagné 1 million de globules rouges, soit environ 70.000 par jour. Dans les quatre semaines suivantes, il a gagné 1.390.000, soit environ 50.000 par jour. Cette vitesse de réparation est un peu inférieure à celle qu'on observe chez le chien saigné (1), mais il est vrai, pour des pertes moindres, aboutissant à des abaissements



FIG. 618. — Homme de 38 ans. Anémie aiguë post-hémorragique. Courbes montrant la marche de la réparation pendant les premières semaines.

globulaires moindres aussi. Dans la dernière période, la vitesse de réparation n'est que d'environ 20.000 globules par jour. Une régénération qui marche, à la suite de l'hémorragie, à la vitesse de 50 à 100.000 globules par jour peut être considérée comme une très bonne réparation.

L'ascension de l'hémoglobine est beaucoup plus lente, d'où l'abaissement de la valeur globulaire qui descend jusqu'à 18, chiffre très faible. Cinq mois après l'hémorragie, le nombre des globules rouges était revenu à la normale, il était même élevé (5 millions), mais la quantité d'hémoglobine était un peu faible (11,5) d'où une valeur globulaire (23) encore inférieure à la normale.

La morphologie du sang, dans l'anémie aiguë post-hémorragique de l'homme, est modifiée aussi. Le diamètre moyen des hématies s'élève

mens. Cette période de chute globulaire peut être observée chez les blessés, comme dans les expériences chez les animaux. Elle est principalement due à l'afflux des liquides interstitiels et à la dilution du sang (Voir BRODIN et SAINT-GIRONS, *Soc. de Biol.*, 7 décembre 1918, et NANTA, *Soc. de Biologie*, 26 janvier 1918).

(1) 80.000 hématies par jour. Dans l'observation de Hayem, la vitesse de réparation est de près de 80.000 par jour pour la première phase.

pendant les premiers jours de la réparation et il revient ensuite lentement à la normale. Cette augmentation du diamètre moyen, due surtout à l'augmentation du nombre des hématies de grande taille, s'accompagne d'une irrégularité de diamètre et parfois d'une véritable poikilocytose qui peut ne pas apparaître tout de suite. Dans le cas cité, ces déformations existaient pendant toute la période de réparation, mais elles étaient surtout accentuées dans les premiers jours.

L'apparition de globules rouges nucléés dans le sang, après les hémorragies, chez l'homme, est la règle, comme chez les autres mammifères. Ils sont en général peu nombreux, mais le phénomène peut, comme dans le cas cité, se présenter pendant les premiers jours de la réparation, sous la forme d'une poussée brusque et intense, de peu de durée. La plupart de ces éléments répondent au type normoblaste.

Les mégakaryoblastes sont exceptionnels. On voit parfois quelques rares myélocytes.

La poussée de globules rouges nucléés est l'indice de l'effort réparateur de la moelle osseuse qui livre, à ce moment, ses réserves, et multiplie ensuite ses cellules; mais ce phénomène n'entraîne pas nécessairement un pronostic favorable (1), car on peut l'observer dans des cas mortels (2).

Les globulins sont généralement augmentés de nombre (3); on peut observer enfin, du côté des hématies, la polychromatophilie et la présence de granulations basophiles.

La leucocytose est très fréquente, sinon absolument constante. Elle est en général précoce et dure peu de temps. Il s'agit d'une leucocytose polynucléaire. Il n'est pas rare d'observer en même temps l'apparition de quelques myélocytes (4). Bien qu'il ne soit pas toujours possible de l'affirmer chez l'homme, il est bien probable que cette réaction peut exister en dehors de toute infection, comme à la suite des hémorragies expérimentales et qu'elle est avant tout l'indice de l'effort réparateur des tissus hématopoïétiques. Le fait que la leuco-

(1) L'apparition des globules rouges nucléés dans l'anémie post-hémorragique a été considérée comme un signe de fâcheux augure par HAYEM (*Du Sang*, p. 826), et comme un signe favorable par EHRLICH et ses élèves (crise normoblastique). Le phénomène n'a pas en réalité de signification bien précise au point de vue pronostic; cependant il est plutôt un symptôme favorable.

(2) LOEPER, *l. c.*, 1906. Homme de 32 ans. Hématémèses dues à une rupture variqueuse constatée à l'autopsie. De 840.000, les hématies tombent à 450.000 le jour de la mort, après des oscillations indiquant l'effort réparateur. Les hématies nucléées, qui existent dans le sang dès les premiers examens, augmentent de nombre jusqu'à la mort.

(3) HAYEM, *Leçons*, 1882, p. 268.

(4) Dans une observation citée par LAZARUS (*Die Anämie*, II, Wien, 1900), ils atteignaient 13,7 p. 100 du nombre des leucocytes.

cytose est surtout liée aux grandes hémorragies est favorable à cette manière de voir.

Les modifications du plasma n'ont été que rarement étudiées. Dans le cas mortel que nous avons cité, *Læper* constate une diminution du chlorure de sodium du sang et un abaissement de la concentration moléculaire du sérum. Malgré la tendance des tissus à réaliser avec une grande rapidité l'équilibre osmotique, de très grandes hémorragies peuvent donc modifier le point de congélation du sérum (1). Le dosage de l'albumine totale du sang donne ici naturellement des chiffres très bas.

**Anémie post-hémorragique chronique.** — Chez un individu sain, les grandes hémorragies sont suivies régulièrement d'une période de réparation dans laquelle la vitesse de la régénération dépend de la grandeur de l'hémorragie et de la résistance du sujet (2).

Mais si la néoformation cellulaire est rapide, la régénération de l'hémoglobine est beaucoup plus lente et le taux de l'hémoglobine, à la suite des grandes pertes sanguines, peut n'avoir pas atteint la normale après plusieurs mois. Si, dans ces conditions, la réparation est troublée par une cause pathologique, ou si l'hémorragie est survenue dans un organisme déjà affaibli par une maladie, l'anémie peut passer à l'état chronique. Dans la plupart des cas cependant, l'anémie post-hémorragique chronique s'installe d'une autre manière et elle est due surtout à la répétition des pertes sanguines. Ce qui importe ici, tout autant que la résistance du sujet et que la grandeur de la perte, c'est l'intervalle de temps qui sépare deux hémorragies consécutives; l'anémie tend à s'installer lorsqu'une nouvelle hémorragie survient avant la fin de la période de réparation.

Les modifications du sang ne sont pas très différentes de celles qu'on observe dans l'anémie aiguë. Le chiffre des hématies subit des oscillations en rapport avec l'effort réparateur de l'organisme, mais l'hémoglobine s'abaisse plus que le nombre des globules rouges, de sorte que la valeur globulaire tombe graduellement. L'augmentation du diamètre moyen est la règle, la poikilocytose est très fréquente; la polychromatophilie, l'apparition de granulations basophiles, sont des modifications banales qui n'ont ici rien de particulier.

(1) Dans ce cas, il y avait également diminution du chlorure de sodium des urines, la rétention chlorurée pouvant être considérée ici jusqu'à un certain point comme un phénomène compensateur.

(2) Elle marche à raison de 20 à 80.000 globules par jour. Des vitesses de réparation dépassant 100.000 globules par jour sont exceptionnelles. On en a cependant cité (GRABWITZ, *Pathologie des Blutes*, 4<sup>e</sup> éd., Leipzig, 1911, p. 331, obs. III).



Le nombre des globulins n'est pas toujours augmenté. Les globules rouges nucléés ne sont pas rares, mais leur apparition sous forme de crise, de poussée aiguë est assez rare. Dans les cas graves, le nombre des leucocytes peut rester au-dessous de la normale; la leucocytose est très inconstante; la proportion des polynucléaires, même avec un chiffre absolu de globules blancs normal, est très souvent augmentée (1). On a noté, exceptionnellement, une augmentation des lymphocytes (2). L'apparition de myélocytes n'est pas très fréquente.

L'anémie post-hémorragique chronique a une tendance naturelle à guérir lorsque les hémorragies cessent et que la cause qui les a produites n'atteint pas profondément l'organisme. Toutefois, lorsque celui-ci a été longtemps débilité et que d'autres causes de déchéance s'ajoutent à celle-là, cette anémie peut prendre l'allure grave, à évolution progressive, aboutissant à la mort. Dans ces cas, et plus que dans les anémies aiguës mortelles, on trouve quelquefois aux autopsies, les modifications des tissus hématopoïétiques que nous avons étudiées plus haut à propos des saignées expérimentales (3).

**Régénération du sang après la transfusion.** — La transfusion du sang, longtemps abandonnée à la suite des accidents causés surtout par l'injection de sangs hétérogènes, a été remise en honneur au cours de la guerre (1914-1918). La connaissance des substances anticoagulantes inoffensives pour les globules et permettant d'employer le sang veineux, en ont renouvelé la technique (4). Pendant longtemps, à la suite de l'abandon de la transfusion, on a injecté sous la peau ou dans les veines, des solutions salées isotoniques (5). Par elles, le volume sanguin était aussitôt rétabli et on évitait les accidents immédiats de l'hémorragie. Mais la transfusion donne des résultats très supérieurs, comme le montrent les recherches expérimentales chez les animaux (6). Elle apporte des globules rouges, dont la survie permet au sang de refaire ses propres globules. Elle apporte aussi

(1) STRAUSS et ROHNSTEIN, *Blutzusammensetzung bei den verschiedenen Anämien*, Berlin, 1091.

(2) EHRLICH, *Charité Annalen*, XIII, 1888; — EINHORN, *In. Diss.*, Berlin, 1884; — STRAUSS et ROHNSTEIN, *l. c.*, p. 106.

(3) Dans un cas de NEUMANN (*Zeitschrift f. klin. Medizin*, III, 1881), chez une femme de 35 ans, morte à la suite de métrorrhagies dues à un fibromyome et ayant occasionné une anémie intense avec apparition de nombreux globules rouges nucléés dans le sang, la moelle de la diaphyse humérale était rouge comme celle des côtes et des vertèbres et contenait, à côté de myélocytes, de nombreux globules rouges nucléés.

(4) HÉDON, *Presse médicale*, juillet 1917; — JEANBRAU, *Soc. de chirurgie*, 11 juillet et 17 octobre 1917.

(5) On a injecté, soit l'eau salée à 7,5-8 p. 1.000, soit les solutions salines complexes (voir ch. IX). CH. RICHET, BRODIN et SAINT-GIRONS (*Presse médicale*, 14 novembre 1918) conseillent une solution contenant p. 1000 : 7 grammes NaCl et 5 grammes de glucose ou de lactose.

(6) CH. RICHET, BRODIN et SAINT-GIRONS, *C. R. Acad. des sc.*, 16 juillet et 21 octobre 1918, *Presse médicale*, 14 novembre 1918; — GUILLOT, DEHELLY et MOREL, *la Transfusion du sang*, Paris, 1917.

toutes les substances contenues dans le sérum ; elle a une action hémostatique et stimule l'hématopoïèse (1).

On peut injecter le sang artériel total (2) ; on peut aussi, comme on le fait plus souvent aujourd'hui, injecter du sang veineux rendu incoagulable par addition de citrate de soude (3). Le sang est aspiré dans la veine du donneur dans une ampoule stérilisée contenant 20 cc. d'une solution de citrate de soude à 10 p. 100 si l'on veut enlever par exemple 500 grammes de sang, et réinjecté ensuite dans la veine du récepteur (4).

Le citrate n'altère pas les globules et ne modifie pas leurs propriétés physiologiques. Ses effets toxiques sont fugitifs et la dose toxique est supérieure aux doses injectées. Il ne rend pas le sang incoagulable *in vivo*. En dehors des accidents anaphylactiques, chez des sujets ayant reçu antérieurement des sérums, les accidents possibles sont dus surtout à l'injection d'albumines hétérogènes. D'où la nécessité de n'injecter que du sang d'homme à l'homme et d'essayer auparavant le sang du donneur pour éviter les isolysines et les isoagglutinines (5).

La transfusion donne les résultats les plus remarquables à la suite des hémorragies aiguës et il paraît probable que les nouveaux globules introduits jouent immédiatement le rôle de vecteurs d'oxygène et donnent à l'organisme le temps de régénérer son propre sang.

En dehors des hémorragies graves, de nature diverse (6), la transfusion a été aussi employée avec succès dans les anémies hémorragiques chroniques. Dans ce cas, le danger n'est pas immédiat et l'on s'est contenté le plus souvent de petites injections successives (7). Ces injections agissent probablement par un mécanisme différent de celui des grandes transfusions. Elles ont un effet stimulant sur les tissus hématopoïétiques. Le sang du donneur sera toujours essayé avec soin ; on prendra, lorsque la chose sera possible, le sang des parents ou des enfants. La méthode, en dehors des états hémorragiques chroniques, a été appliquée aussi aux états hémophiliques, à diverses intoxications, et même à l'anémie pernicieuse.

Lorsque, par des examens successifs, on suit ce qui se passe dans le sang des animaux saignés, après la transfusion, on observe un relèvement immédiat du nombre des globules rouges et du chiffre de l'hémoglobine, relèvement dont la

(1) Cette stimulation de l'hématopoïèse a été attribuée aux lipoides mis en liberté dans le sérum par la destruction progressive des hématies greffées. L'injection de divers lipoides, d'ovoléctithine, chez les animaux saignés semble activer l'hématopoïèse (KEPINOFF, *Bioch. Zeitschrift*, XXX, p. 160).

(2) GUILLOT, DEHELLY et MOREL, *l. c.* ; — R. MONOD, *Th.* Paris, 1917.

(3) Voir ch. VIII. Voir HÉDON, *J. méd. français*, 1919.

(4) JEANBRAU, *Soc. de chir.*, 1917 ; *Presse médicale*, 4 février 1918, et *J. médical français*, VIII, mai 1919 ; — GIRAUD, *Ann. de méd. et de pharm. militaire*, juin 1918 ; — JEANBRAU et GIRAUD, *J. méd. français*, 1919.

(5) Voir chap. IX. L'incompatibilité des deux sangs n'existe toutefois que dans une proportion de 25 p. 100 et de nombreuses transfusions ont été faites avec succès sans cette recherche. Les injections de sang homogène ne provoquent pas l'anaphylaxie, alors que les sérums hétérogènes le provoquent. (CH. RICHER, *Anaphylaxie* Paris, 1911.)

(6) Traumatiques, opératoires, utérines, gastriques, etc. En dehors de son rôle immédiat de greffe globulaire et d'excitant sur l'hématopoïèse, la transfusion a un rôle hémostatique.

(7) Injections de 10, 20 centimètres cubes fréquemment renouvelées. Voir RIBADEAU DUMAS et BRISSAUD, *J. méd. français*, 1919 ; — P.-E. WEIL, *J. méd. français*, 1919 ; — LEBORGNE, Thèse, Lille, 1913.

grandeur est proportionnelle à la quantité de sang transfusé. Si la quantité de sang injecté est trop grande, le nombre des hématies peut dépasser le chiffre initial; mais l'équilibre se rétablit très vite. Ce relèvement brusque est dû à la greffe des nouveaux globules. Au bout de quelques jours, on observe un abaissement qui est dû à la destruction des globules rouges greffés, mais la courbe remonte ensuite. Cette seconde phase est une régénération véritable due à l'effort propre de l'organisme; elle paraît plus rapide que chez le témoin (animal saigné non transfusé); la régénération propre est activée par le sérum transfusé (1). Pendant cette phase, le nombre de globules se relève graduellement, mais beaucoup plus vite que le chiffre de l'hémoglobine, comme cela est de règle dans toutes les régénérations. Des faits absolument semblables peuvent être observés chez l'homme, dans les mêmes conditions.

Les modifications produites du côté des leucocytes par la transfusion sont peu considérables; en dehors des cas d'infection surajoutée, on observe en général un certain degré de polynucléose. La résistance des globules rouges est peu modifiée; la coagulation du sang est augmentée.

### LES ANÉMIES

**Causes diverses des anémies. Essai de classification et de pathogénie.** — Comme nous venons de le voir, les hémorragies répétées peuvent conduire chez l'homme à l'apparition d'anémies. Mais celles-ci peuvent être produites aussi par des substances toxiques qui altèrent les globules rouges et provoquent leur destruction. Elles peuvent être produites enfin par un trouble de fonctionnement des tissus hémapoïétiques. Hémorragie, destruction globulaire, vice de fabrication ou de réparation, ce sont là les trois grandes causes principales des anémies. Ces causes peuvent être dissociées et étudiées séparément par l'expérimentation. Elles apparaissent parfois distinctes dans les anémies spontanées causées, par exemple, par une hémorragie traumatique ou une intoxication accidentelle par le fait d'un agent déterminé. En réalité, dans le plus grand nombre des anémies, ces causes apparaissent diversement associées, mélangées et parfois même, sont très difficiles à retrouver.

Dans les anémies qui succèdent aux maladies générales, aux maladies infectieuses par exemple, l'action des toxines sur le sang et sur les tissus hémapoïétiques se joint aux troubles de la nutrition générale pour provoquer la lésion sanguine. Ici, l'anémie n'est, pour ainsi dire, qu'un des symptômes de la maladie générale qui l'a causée. Aussi, ces anémies ont-elles été appelées souvent secondaires ou symptomatiques, par opposition à d'autres qui semblent apparaître d'emblée et sans cause apparente, et qui ont été appelées essentielles. Mais

(1) C'est ce qu'admet la majorité des auteurs. Quelques-uns sont cependant arrivés des conclusions opposées (BULLIARD, *J. de Physiologie*, XIX, 1921).

au fur et à mesure des progrès de nos connaissances, ces causes cachées des anémies graves apparaissent et peu à peu l'ancien groupe des anémies essentielles se dissocie. Une division des anémies basée uniquement sur l'étiologie et la pathogénie serait évidemment la meilleure; mais il n'est pas encore possible de la donner d'une manière complète. Nous nous contenterons d'étudier d'abord les formes d'anémie dont les causes sont bien connues et qui, comme celles qui succèdent aux hémorragies, ont pu être reproduites par l'expérimentation. Ce sont les anémies toxiques et les anémies par troubles de la nutrition. Nous étudierons ensuite celles qui succèdent aux maladies parasitaires, réservant pour la fin de ce chapitre celles dont les causes sont peu connues ou dont la pathogénie est compliquée.

Quand survient une cause quelconque de destruction ou de perte globulaire, l'organisme, qui a toujours en réserve dans ses tissus, un certain nombre de cellules sanguines, les livre à la circulation. Le travail normal des tissus hémopoïétiques suffit, par la division et la différenciation cellulaires, à assurer ensuite très rapidement le remplacement de ces réserves. Si la destruction est très grande, si surtout elle s'est reproduite, les réserves ne suffisent pas; c'est à la néoformation cellulaire que l'organisme doit faire appel. Dans un organisme normal, le pouvoir réparateur est très considérable, mais il lui faut du temps; même chez les Mammifères et chez l'homme, très bien outillés pour cette fonction, la réparation sanguine est assez lente. Il y a donc une période d'anémie relative. Le renouvellement des globules rouges commence presque immédiatement et il apparaît dès que les destructions sont terminées. L'hémoglobine est plus lente à se reformer; les hématies nouvelles sont plus pauvres en pigment respiratoire.

Pendant cette période de réparation, l'organisme a besoin de toutes ses forces. Que les causes de destruction persistent, les pertes dépasseront les limites du pouvoir réparateur; le sujet sera d'autant plus inférieur à sa tâche que ses échanges, à ce moment, sont limités, par la diminution du pouvoir respiratoire de son sang (1). Ce sont

(1) Il est important de remarquer que les échanges gazeux (oxygène absorbé, acide carbonique exhalé par kilogramme et par minute) ne dépendent pas directement de la quantité de globules et d'hémoglobine contenus dans le sang, et qu'ils varient en somme assez peu dans les anémies et à la suite des hémorragies. Ce n'est pas, en effet, « la quantité d'oxygène offerte aux tissus qui règle l'intensité des combustions et par suite la grandeur de la consommation d'oxygène. Ce sont les cellules qui règlent cette consommation d'après l'intensité de leur travail chimique » (LAMBLING, *Précis de Biochimie*). L'apport d'oxygène par le sang est presque toujours supérieur aux besoins des tissus. Mais si la valeur totale des échanges respiratoires reste à peu près la même



ces anémies, dans lesquelles la réparation est constamment troublée, dans lesquelles la force de réparation est inférieure aux besoins, qui constituent les anémies graves. Mais la réparation peut être troublée d'une autre manière que par la répétition de la cause (hémorragies successives) ou par sa persistance (intoxications chroniques, parasitaires, etc.); l'organisme peut être déjà débilité par des causes antérieures agissant sur sa nutrition et mal préparé par conséquent, à la réparation. En raison de son état, il sera encore inférieur à sa tâche. Ce sont là de simples exemples, pour faire comprendre que le plus souvent, la cause immédiate de l'installation d'une anémie ne dépend pas uniquement de la grandeur des pertes, ou de la faiblesse de la réaction, mais d'un défaut d'adaptation, d'un défaut d'équilibre entre les besoins et l'apport. C'est ce qui explique que dans l'apparition des anémies, la constitution individuelle ait tant d'importance; et l'on a cité des exemples de familles dont les membres étaient particulièrement prédisposés aux anémies.

Dans la plupart des états anémiques, c'est la diminution des globules rouges qui est la première altération apparue. Les hématies qui restent ne sont pas modifiées : la quantité d'hémoglobine a baissé parallèlement et la valeur globulaire est restée fixe. Si la cause de l'anémie persiste, le nombre des globules rouges continue à baisser; mais, de plus, les globules s'appauvrissent en pigment sanguin; la diminution de la valeur globulaire vient s'ajouter à la première lésion. Il existe cependant des états anémiques plus compliqués, dans lesquels la lésion primordiale porte sur l'hémoglobine, le nombre des globules rouges étant variable et pouvant être normal : ici, la diminution de la valeur globulaire paraît exister d'emblée; elle est, en tous cas, la lésion la plus apparente et c'est elle qui caractérise, à proprement parler, la chlorose. Dans beaucoup d'anémies graves, au contraire, la diminution du nombre des hématies est constante, rapide et si considérable que la chute de l'hémoglobine ne la dépasse pas et

dans les anémies expérimentales (Cf. SPALLITTA, *Archives int. de Physiologie*, IV, 1906 et EBERSTADT, *Archiv f. exp. Pathologie*, LXXI, 1913), les échanges gazeux propres aux tissus peuvent être modifiés. La question de l'influence des abaissements globulaires et de l'abaissement de l'hémoglobine est donc beaucoup plus compliquée qu'elle ne le paraît au premier abord. C'est avec ces réserves que nous parlerons, dans l'anémie, de la diminution de la valeur respiratoire du sang. Cette question a du reste été déjà examinée à propos de l'hémoglobine (ch. IV). En somme, si la diminution de l'hémoglobine et de la valeur globulaire expriment l'intensité de l'anémie, l'affaiblissement des malades anémiques n'est pas fonction directe de ces abaissements. Dans l'anémie aiguë post-hémorragique, la circulation s'accélère, de sorte que dans l'unité de temps, il passe plus de sang à travers le poumon, mais cette augmentation ne peut compenser l'effet de la perte de sang (Cf. GRANDIS, *Archives italiennes de Biologie*, XXIX, 1898; PEMBREY, *J. of. Phys.* XV, 1894).

parfois ne l'atteint pas : la valeur globulaire reste normale ou se trouve même augmentée. Ces différents faits montrent qu'il y a plus qu'une question de degré entre les différentes anémies.

### ANÉMIES TOXIQUES EXPÉRIMENTALES. POISONS DU SANG

Les substances toxiques capables d'agir sur le sang sont extrêmement nombreuses ; les unes sont des substances chimiques définies, d'autres sont des toxines d'origine animale, végétale ou microbienne. Ces substances toxiques peuvent exercer leur action de manières très différentes. Certaines ont une action directe sur l'hémoglobine des hématies qu'elles modifient chimiquement sans provoquer une destruction de globules rouges. D'autres provoquent la destruction des globules rouges, soit par une action hémolytique, soit à la suite d'une transformation partielle de l'hémoglobine en méthémoglobine. Certaines produisent des coagulations. Enfin il existe des poisons généraux, qui n'ont pas d'action directe et élective sur les globules rouges, mais qui, exerçant une action nocive sur les différentes parties de l'organisme, sont capables de produire des altérations du sang. C'est parmi ces derniers qu'on rencontre surtout les substances capables de provoquer l'apparition de véritables anémies toxiques.

**Substances toxiques capables de modifier l'hémoglobine sans détruire les globules rouges.** — Parmi les substances de cette catégorie, il faut citer d'abord les gaz capables de prendre la place de l'oxygène et de former avec l'hémoglobine des combinaisons chimiques qui neutralisent ainsi une partie des globules rouges pour la respiration des tissus. De ce nombre sont surtout l'oxyde de carbone et l'acide cyanhydrique (1). Ils ne conduisent pas à des anémies à proprement parler. Cependant, il n'est pas certain que l'absorption journalière, à doses faibles de l'oxyde de carbone, par le gaz d'éclairage ou par les appareils de chauffage, ne soit pas capable de conduire à une véritable anémie. On a signalé l'anémie des femmes soumises journellement aux dégagements de l'oxyde de carbone par les fourneaux de cuisine, mais ce genre d'anémies n'a pas encore été étudié d'une manière méthodique, au point de vue expérimental.

On sait qu'un très grand nombre de substances chimiques définies possèdent la propriété de transformer l'hémoglobine en méthémoglobine. Le plus grand nombre de ces substances, provoquent aussi la destruction d'un certain nombre d'hématies. Mais quelques-unes pourtant, au moins jusqu'à certaines doses, semblent pouvoir transformer l'hémoglobine en méthémoglobine sans détruire les hématies. De ce nombre est le nitrite d'amyle. En exposant aux vapeurs de nitrite d'amyle un échantillon de sang de chien défibriné, le sang devient foncé et une portion de l'hémoglobine est transformée en méthémoglobine constatable au spectro-

(1) Voir ch. IV.

scope (1). Dans cette goutte de sang examinée au microscope, les hématies paraissent intactes ; des numérations comparatives de cet échantillon, avant et après l'exposition aux vapeurs, ne montrent aucune diminution du nombre des hématies ; enfin, ce sang, abandonné au repos dans un petit tube à essai, donne par sédimentation, un sérum normal ; il est donc probable qu'il ne s'y détruit pas de globules. Ce sang méthémoglobinisé abandonné en flacon fermé ne contient plus le lendemain que de l'hémoglobine qui, par agitation à l'air, donne aussitôt de l'oxyhémoglobine. Mais si, au lieu d'employer du sang défibriné, on a dilué le sang avec de l'eau distillée mettant l'hémoglobine en liberté, la méthémoglobine persiste et ne disparaît qu'à la longue et avec la putréfaction du sang.

Ces phénomènes s'observent aussi *in vivo*. En faisant respirer à un chien des vapeurs dégagées de nitrite d'amyle versé sur une compresse, la muqueuse buccale devient sombre, cyanosée ; la respiration s'arrête. Si l'effet a été léger, on ne trouve pas toujours de méthémoglobine à l'examen spectroscopique, et les globules rouges ne paraissent pas modifiés. Des doses plus fortes font apparaître la réaction de la méthémoglobine, mais les globules paraissent encore normaux et l'intoxication n'entraîne pas de diminutions de nombre bien appréciables. Seules, des doses très fortes, dangereuses, inhalées en un court espace de temps, paraissent entraîner la destruction d'un certain nombre d'hématies. Chez les animaux ainsi intoxiqués par des doses mortelles, la méthémoglobine peut disparaître des échantillons de sang prélevés pendant la vie et défibrinés ; dans le sang dilué avec de l'eau distillée, elle persiste jusqu'à la putréfaction, comme dans les expériences *in vitro*.

A doses petites, le nitrite d'amyle semble donc capable de former de la méthémoglobine sans détruire les hématies et l'hémoglobine peut se régénérer ; les globules rouges paraissent attaqués seulement à doses fortes, mortelles.

**Substances toxiques qui détruisent les globules rouges par hémolyse ou à la suite de la méthémoglobinisation.** — C'est à cette catégorie qu'appartiennent la plupart des substances qui ont sur le sang une action élective. Les unes provoquent l'hémolyse et la transformation en méthémoglobine se produit secondairement ; de ce nombre sont les agents hémolysants qui causent l'hémoglobininémie, et à fortes doses, l'hémoglobininurie. Les autres sont avant tout des corps méthémoglobinisants, la transformation de l'hémoglobine étant alors le phénomène primitif et principal.

L'injection d'eau distillée dans les veines, chez un chien, produit l'hémolyse d'un certain nombre d'hématies avec apparition d'hémoglobine dans le sérum (hémoglobininémie). Si la quantité d'eau injectée est considérable, une hémoglobininurie passagère survient. Les sérums hétérogènes, les sérums toxiques, les venus d'origine animale, en dehors des thromboses partielles qu'ils peuvent provoquer, produisent des effets analogues ; il en est à peu près de même des glycosides, des acides biliaires, des champignons toxiques, de l'hydrogène arsénié, etc. On a aussi comparé à ces faits les hémoglobininuries qui se produisent à la suite des brûlures étendues et qu'on a attribuées à la formation de substances toxiques formées aux dépens des tissus détruits. Il est rare du reste qu'on obtienne, avec les empoisonnements, malgré la destruction d'un certain nombre d'hématies, des abaissements

(1) D'après HAYEM (*Du Sang*, 1889, p. 871), la modification de teinte qui se produit dans ces conditions, correspond d'abord à une réduction partielle de l'oxyhémoglobine ; puis surviendrait la formation de la méthémoglobine.



globulaires bien marqués. Ces intoxications produisent des phénomènes aigus auxquels l'animal succombe ou résiste, mais elles ne provoquent pas d'anémies (1).

Les agents méthémoglobinisants agissent un peu différemment et certains d'entre eux peuvent produire des modifications histologiques du sang rappelant celles qu'on voit dans les anémies. Leurs effets sont d'autant plus intéressants à connaître que certains sont employés en thérapeutique ; beaucoup sont des substances maniées journellement dans l'industrie et qui peuvent être la cause d'intoxications accidentelles.

Le nitrite de sodium, agissant *in vitro* sur le sang défibriné, transforme en partie l'hémoglobine en méthémoglobine et détruit en même temps un certain nombre de globules ; le sang brunit et le sérum, également de couleur brune, contient de la méthémoglobine provenant des globules rouges détruits. Les expériences *in vivo*, chez le chien, par ingestion ou par injection sous-cutanée ou intra-veineuse donnent des résultats de même nature. Avec des doses insuffisantes pour amener la mort, on peut produire des abaissements globulaires. La cause de ces abaissements résulte d'une destruction globulaire qui semble se produire surtout dans la rate et dans les tissus hématopoiétiques, le poison produisant, dans le sang, une altération, une diminution de résistance d'un certain nombre d'hématies ; on retrouve en effet des pigments sanguins dans la rate (2). Un grand nombre de substances agissent d'une façon analogue : la toluyène-diamine, l'hydroquinone, la phénolphtaléine, la pyrocatéchine, l'acide pyrogallique, l'aniline et ses dérivés, la pyridine, etc. La pyridine, à raison de 0 gr. 02 à 0 gr. 03 par kilogramme et par jour, en injections sous-cutanées chez le lapin, produit, au début, avec un certain degré de leucocytose, un abaissement assez rapide des hématies qui peut être, parfois, considérable (3). La poikilocytose est inconstante ; on peut observer une irrégularité de diamètre sans déformations. L'apparition de globules rouges nucléés en petit nombre n'est pas rare ; ils peuvent être accompagnés de myélocytes. L'abaissement de l'hémoglobine est en général parallèle à celui des globules rouges. La trace de l'action nocive du poison sur les globules rouges se manifeste parfois sous forme d'altérations morphologiques (4).

Les leucocytes semblent touchés aussi quelquefois ; on a signalé, en très petit nombre, dans le sang des animaux intoxiqués, des éléments à noyau pycnotique et des fragments nucléaires libres qui proviennent peut-être des leucocytes (5).

Un des agents méthémoglobinisants et destructeurs qui ont été le plus étudiés est le chlorate de potasse, à cause des empoisonnements qu'il a produits chez

(1) HAYEM, *Du sang*, p. 980 ; — KOBERT, *Lehrbuch der Intoxikationen*, Stuttgart, 1893 ; — BOSTRÖM, *Deutsches Archiv f. Klin. Med.*, XXXII, 1886 ; — STADELMANN, *Deutsches Archiv f. Klin. Med.* XLIII, 1888.

(2) Si l'animal survit, cette diminution de résistance peut être suivie d'une augmentation de résistance, qui résulte de ce que les globules les moins résistants ont disparu (voir plus loin, *Ictères hémolytiques* et VAST, Th. Paris, 1899).

(3) 886.000 dans une expérience de STRAUSS et ROHNSTEIN, *Anémies*, 1901, p. 120.

(4) Voir HEINZ, *Virchow's Archiv*, CXXII, 1890. Certains auteurs ont considéré les corps internes hémoglobinémiques comme formés par de la méthémoglobine. Nous avons vu (ch. III) qu'ils ne sont qu'une portion gonflée de l'hématie. D'après KRÖNIG (*Sitz d. Berl. Ak. Wiss.*, XXVIII, 1910), on pourrait, sur des préparations fixées et colorées à l'éosine et au bleu de méthylène, constater la présence de la méthémoglobine sous forme de grains brunâtres et cette constatation histologique pourrait servir dans les cas où la méthémoglobine n'est pas démontrable au spectroscope.

(5) Des altérations analogues des leucocytes se voient dans l'empoisonnement par l'ypérite (MURATET, voir ch. VII).



l'homme. *In vitro*, agissant sur le sang défibriné, le chlorate de potasse produit une destruction des globules rouges en même temps que la méthémoglobinisation ; et si la quantité du toxique a été suffisante, le sang se transforme lentement en une sorte de gelée dans laquelle on trouve au microscope des stromas globulaires imprégnés de méthémoglobine (1). *In vivo*, le chlorate de potasse et le chlorate de soude (2) produisent des effets analogues. La destruction globulaire peut se traduire par un abaissement du nombre des hématies qui se produit en deux, trois ou quatre jours et peut être considérable (3).

Le mécanisme de la transformation de l'hémoglobine en méthémoglobine est mal connu ; les corps méthémoglobinisants ont des propriétés chimiques différentes ; certains sont des oxydants, d'autres des réducteurs. Leur action méthémoglobinisante est du reste fort variable : elle est intense pour le chlorate de potasse, la nitrobenzine, l'acide pyrogallique, et au contraire très peu accentuée pour l'aniline et la nitroglycérine. L'hydrogène arsénié exerce une action analogue à celle de ces différents corps. Ce gaz enlève aux globules rouges une partie de leur hémoglobine qui passe dans le sérum et est éliminée en nature ou à l'état de méthémoglobine par les urines. Si la quantité de globules détruits est suffisante, on observe de l'ictère et de la tuméfaction de la rate (4).

**Poisons généraux susceptibles de retentir sur le sang et sur les tissus hématopoiétiques.** — Certains poisons généraux qui, *in vitro*, ne produisent sur le sang aucune action particulière, sont susceptibles cependant *in vivo* de retentir sur l'hématopoïèse. On en connaît surtout deux, le plomb et le mercure. Et encore, l'effet anémiant de ce dernier est-il mal connu, les petites doses de mercure paraissant même chez l'homme, dans certains cas, élever le nombre des globules rouges (5).

L'anémie saturnine est la mieux connue de ces anémies toxiques. Ici, comme bien souvent, les faits d'observation clinique ont précédé l'expérimentation. Mais par l'expérimentation on a pu reproduire certains des faits observés chez l'homme. En intoxiquant des cobayes par de petites doses répétées d'acétate de plomb, on provoque l'apparition dans le sang, parfois en grand nombre, d'hématies à granulations basophiles (6). Ces hématies existent déjà chez le cobaye normal (7)

(1) HAYEM, *Du Sang*, p. 886 ; — VIBERT, *Toxicologie*, Paris, 1900, p. 382.

(2) A la dose d'environ 1 gramme par kilogramme chez le chien, en injection intra-veineuse.

(3) Le plus souvent, cette destruction n'est pas appréciable par des altérations morphologiques. Certains auteurs ont nié la formation de méthémoglobine *in vivo* et les destructions globulaires. Ces résultats négatifs tiennent surtout à la variabilité des effets toxiques, à la dose, à la résistance des divers animaux, à la résistance variable des globules rouges, au fait que la mort peut survenir par action sur le système nerveux avant que le sang se soit altéré et, enfin, parce que, lorsque la méthémoglobine n'est pas abondante, elle peut échapper à une analyse spectroscopique non rigoureuse.

(4) Voir VIBERT, *Toxicologie*, p. 400 ; — LUCAS, Thèse Paris, 1895.

(5) Voir ch. IV et plus loin. Il est vrai que l'action bienfaisante des doses thérapeutiques de mercure dans l'anémie de la syphilis secondaire exprime surtout le résultat de son action sur la cause de l'anémie.

(6) SABRAZÈS, *J. de Physiologie et de Path. gén.*, 1900. On peut injecter l'acétate de plomb dans la cavité péritonéale à raison de 5 à 6 milligrammes de substance active par jour, ou empoisonner les animaux par ingestion de céruse à raison de 0 gr. 25 à 0 gr. 50 par jour. On peut les obtenir aussi chez le lapin (SCHMIDT, *Archiv f. Hygiene*, LXIII, 1907).

(7) JOLLY et VALLÉE, *S. de Biologie*, 13 avril 1907.

parfois en nombre très appréciable ; mais elles sont cependant moins nombreuses chez les témoins que chez les animaux intoxiqués. Chez ces derniers on observe une augmentation passagère des leucocytes polynucléaires et d'une manière presque constante, des globules rouges nucléés. A l'autopsie des animaux, on trouve souvent un grosse rate, avec métaplasie myéloïde (4).

D'après certains faits cliniques observés chez l'homme, l'intoxication par le cuivre serait capable d'amener une déglobulisation ; mais les observations relatives sont rares et se rapportent à des intoxications aiguës (2). Chez les ouvriers exposés journellement à ce poison, on ne relève pas d'altérations des hématies. Expérimentalement, les effets des sels de cuivre sur le sang n'ont pas encore été étudiés d'une manière méthodique. Certains travaux attribuent à l'arsenic une influence déglobulisante, ce qui n'est pas absolument contraire aux résultats favorables obtenus par l'arsenic dans les anémies graves (3).

**Effets du benzène et d'autres hydrocarbures sur le sang.** — Certains hydrocarbures, et le benzène en particulier, qui agissent sur l'organisme comme des poisons généraux, produisent des modifications particulières du sang et des tissus hématopoiétiques. Le benzène ne touche pas à l'hémoglobine, il n'est pas méthémoglobinisant. En inhalations répétées, chez le cobaye et le lapin, il peut produire parfois un certain degré d'anémie, caractérisé par une diminution modérée du nombre des hématies et du taux de l'hémoglobine (4). D'autres auteurs ont observé au contraire de la polyglobulie (5). Cette hyperglobulie passagère a été observée aussi à la suite de l'inhalation du cyclohexane (6). Elle semble une hyperglobulie vraie, on la constate dans le sang périphérique ; elle peut être considérée comme un phénomène précoce de réparations et le résultat d'une action directe sur les tissus hématopoiétiques (7). Inconstante ou légère avec le benzène, la réaction est marquée avec le cyclohexane (8). Chez les animaux intoxiqués par ces hydrocarbures, soit en inhalations, soit en injections, on voit apparaître dans le sang des globules rouges nucléés, parfois très nombreux. Il est donc certain que ces substances produisent une réaction des tissus hématopoiétiques. A ces éléments s'ajoutent toujours un certain nombre d'hématies granuleuses.

Un effet plus particulier de l'intoxication par le benzène est la diminution du nombre des leucocytes (9). Cette chute des leucocytes n'est pas constante et elle

(1) AUBERTIN, *Archives des maladies du cœur*, 1908.

(2) POLLAK, *Deutsche med. Woch.*, 1910.

(3) Voir, pour l'intoxication arsenicale expérimentale et ses effets sur le sang et la moelle, BETTMANN, *Ziegler's Beiträge*, XXIII, 1898. Voir pour l'influence de l'arseno-benzol, SICARD et BLOCH, *S. de Biologie*, 24 décembre 1910, et WIDAL et MERKLEN, *S. méd. des H.*, 2 mars 1900.

(4) PAJAUD, Th. Bordeaux, 1907 ; — JEANNE WEILL, *L'intoxication par le benzène*. Conférence pour l'étude de la toxicité des explosifs, 1918 (inédit).

(5) LANGLOIS et DESBOIS (*J. de Physiologie*, IX, 1907), chez le cobaye, le lapin et le pigeon.

(6) LAUNOY et LÉVY-BRUHL, *S. de Biologie*, 28 février 1920.

(7) L'action destructrice du benzène sur les globules rouges, *in vivo*, paraît légère ; cependant, on trouve du pigment sanguin dans la rate. Quant à l'hyperplasie fonctionnelle de la moelle, elle n'a pas été encore nettement constatée.

(8) En injections sous-cutanées répétées chez le lapin, à la dose de 1/2 à 1 cc. par kilogramme journellement.

(9) SELLING, *Ziegler's Beiträge*, LI, 1911 ; — LEVY-BRUHL, *Biologie médicale*, X, 1921. On a observé aussi de la leucocytose polynucléaire. Les différences d'effets souvent constatées tiennent probablement au mode d'expérience et à l'emploi de produits plus ou moins purs.

n'a pas été observée par tous les auteurs. Elle est très faible et relative avec le cyclohexane. Il faut rapprocher ces faits de ceux qui ont été observés avec l'ypérite qui produit chez les animaux une chute du nombre des leucocytes, inconstante, mais parfois extrêmement accusée (*Muratel*). On l'observe dans le sang des vaisseaux centraux. Elle s'accompagne de l'apparition des leucocytes à noyau en pycnose, extrêmement rares. Ce fait tendrait à faire penser que ces toxiques agissent directement sur les centres lymphoïdes et détruisent des leucocytes ; et, du reste, ces foyers de leucocytes en pycnose ont été retrouvés à l'autopsie des animaux intoxiqués (*Guieysse et Fauré-Frémiet*).

**Effets des toxines microbiennes.** — A côté des poisons chimiques définis, les toxines microbiennes paraissent capables de produire de l'anémie. Mais la question expérimentale est mal connue. On admet en général que les injections répétées à doses faibles, immunisantes, excitent les tissus hématopoïétiques, de sorte que s'il y a d'un autre côté déglobulisation, celle-ci est compensée. Chez les animaux immunisés méthodiquement pour la production des sérums, les soustractions de sang sont la cause de déglobulisations ; elles masquent l'effet de la toxine et sont en général très bien supportées.

Chez les animaux mordus par les vipères, les modifications morphologiques du sang sont peu importantes ; quelques auteurs ont cependant observé dans le sang l'apparition de globules rouges nucléés après la morsure (1).

## ANÉMIES TOXIQUES OBSERVÉES CHEZ L'HOMME

**Anémies aiguës par intoxications accidentelles et professionnelles.** — Les intoxications accidentelles observées chez l'homme avec les poisons méthémoglobinisants, montrent, dans les cas intenses où le sang a été examiné, une déglobulisation rapide. Elles évoluent alors comme des anémies suraiguës conduisant en peu de jours à la mort. Le sang, de couleur brun foncé, montre, à l'examen spectroscopique, la présence de la méthémoglobine ; le sérum est brun ; il contient de la méthémoglobine. On retrouve aussi cette substance dans les urines (2). Le nombre des globules rouges s'abaisse rapidement. Dans un cas (3) concernant un empoisonnement par le chlorate de potasse chez une femme de 28 ans, le nombre des globules rouges passe, en 7 jours, de 4.300.000 à 1.600.000 par millimètre cube. Dans un autre (4) qui concerne une intoxication aiguë par le nitrobenzène

(1) ARGAUD et BILLARD, *Soc. de Biologie*, LXVIII, 14 mai 1910.

(2) 30 grammes de chlorate de potasse ingérés d'un coup sont presque sûrement mortels pour un adulte. Avec la cyanose, les urines noires (méthémoglobine), il faut signaler la fréquence de l'ictère et de la tuméfaction de la rate. Dans les reins on trouve beaucoup de tubes urinaires injectés d'une substance noirâtre formée de globules détruits et méthémoglobinisés (VIBERT, *Toxicologie*, 1900, p. 382).

(3) BRANDEBURG, *Berliner klin. Woch.*, 1895, n° 27.

(4) EHLICH et LINDENTHAL, *Zeitschrift f. klin. medicin*, XXX, 1896. Cette femme avait avalé l'énorme dose d'environ 100 grammes de nitrobenzène.

chez une femme de 50 ans, et qui fut mortel, comme le précédent, le nombre des hématies, 5 jours après l'absorption du toxique, est faible (2.275.000); il descend en 12 jours jusqu'à 920.000. Le sang est de couleur chocolat; le sérum est rouge brun. L'examen spectroscopique montre, à concentration convenable, toute la partie droite du spectre absorbée; la région du rouge subsiste seule avec la bande caractéristique de la méthémoglobine. On voyait, de plus, aux concentrations faibles, les deux raies de l'oxyhémoglobine. Le sang présentait des altérations histologiques remarquables rappelant celles des anémies graves et dont l'apparition s'explique par la durée relativement longue de la survie (17 jours) et l'existence d'un empoisonnement antérieur, le sujet ayant déjà absorbé de l'essence de mirbane deux mois et demi auparavant: l'intoxication mortelle était ainsi venue exercer son action sur le sang à un moment où il avait déjà perdu beaucoup de globules.

En dehors de la leucocytose polynucléaire, apparue au huitième jour et qui monta jusqu'à 50 et 60.000 et s'accompagna de l'apparition de quelques myélocytes, les altérations les plus intéressantes observées concernent les globules rouges: poikilocytose, présence de corps hémoglobininiques, dégénérescence anémique (polychromatophilie), et surtout, apparition de globules rouges nucléés en nombre considérable (1). Ils répondaient, la plupart, au type normoblaste, avec noyau pynoctique bourgeonnant ou fragmenté; beaucoup étaient des cellules de grande taille, avec noyau rappelant celui des mégalo blastes; un grand nombre étaient des éléments de taille plus grande que les normoblastes habituels, avec un noyau en pycnose ou en fragmentation (2).

Chez les ouvriers soumis par profession aux inhalations répétées de vapeurs de benzène, de toluène, de trinitro-toluène, etc., on ne trouve généralement dans le sang que des modifications extrêmement légères et sans grande importance. On a signalé des anémies chez les ouvriers exposés aux vapeurs de sulfure de carbone.

**Anémie saturnine.** — L'anémie qui accompagne l'intoxication saturnine chronique avait été remarquée depuis longtemps par les

(1) Ils atteignaient, au bout de quelques jours, l'énorme chiffre de 24.700 par mm. c. au moment où la leucocytose était à son maximum d'intensité, et descendaient ensuite jusqu'à 540.

(2) La fragmentation pynoctique conduit ici à la formation de véritables restes nucléaires chromatiques multiples ou uniques rappelant ceux de l'évolution normale des hématies et très distincts des corps hémoglobininiques. Voir plus loin: anémie pernicieuse.



cliniciens. Les analyses anciennes mettaient en évidence, par l'évaluation de l'extrait sec, la diminution du nombre des éléments figurés, que vinrent démontrer plus tard, par des numérations directes, les recherches de *Malassez* (1). La diminution de nombre des globules rouges peut atteindre 50 p. 100; elle est en rapport avec le degré d'intoxication. L'hémoglobine descend un peu plus bas que le nombre des hématies, d'où la diminution de la valeur globulaire, moins fréquente cependant que la diminution de nombre.

L'anémie s'installe d'une manière lente et insidieuse. Elle augmente progressivement. Les accidents aigus accélèrent momentanément la déglobulisation. Cette anémie est très persistante et continue alors même que les accidents saturnins ont disparu, alors même que les malades ont quitté leur métier et ont été soustraits à l'influence nocive du plomb.

Le diamètre moyen des globules rouges est augmenté. Le fait ne paraît pas spécial à cette forme d'anémie, car il existe aussi dans la chlorose ou dans l'anémie post-hémorragique (2). Il peut s'accompagner de poikilocytose. La polychromatophilie n'est pas rare de même que les globules nucléés. La présence d'hématies à granulations basophiles est constante dans cette maladie (3).

Une anémie analogue à celle de l'intoxication saturnine a été quelquefois signalée chez les ouvriers exposés aux vapeurs mercurielles.

### ANÉMIES PAR TROUBLES DE LA NUTRITION

**Anémies expérimentales par inanition. Jeûne mitigé. Inanition qualitative. Carence.** — Il semble, au premier abord, que la privation de nourriture doive produire nécessairement une anémie plus ou moins intense, en rapport avec le degré de l'inanition. En réalité, les choses sont assez compliquées. D'une part, les observations cliniques ont montré, depuis bien longtemps, que dans beaucoup de maladies où la dénutrition et l'amaigrissement étaient flagrants, comme dans la tuberculose pulmonaire chronique, le sang n'apparaissait souvent

(1) MALASSEZ, *S. de Biologie*, 6 décembre 1873, et *Gaz. méd. de Paris*, 3 et 10 janvier 1874. L'augmentation brusque du nombre des hématies constatées à la suite des purgatifs énergiques chez les saturnins atteints de coliques, est naturellement due à la concentration du sang en globules.

(2) MALASSEZ a signalé aussi l'augmentation de rigidité des hématies avec perte de l'élasticité, alors que dans les anémies en général, la rigidité est diminuée, comme l'élasticité.

(3) Voir FIESSINGER et PEIGNEY, *Archives des maladies du cœur, des vaisseaux et du sang*, 1909. D'après certaines recherches, chez l'homme, la présence, en nombre notable d'hématies à granulations basophiles serait à peu près caractéristique de l'anémie saturnine (Cf. SCHMIDT, *Archiv f. Hygiene*, LXIII, 1907).

que bien peu modifié. Certains régimes exclusifs capables de maintenir le poids de l'individu sont capables au contraire de provoquer l'éclosion de véritables anémies, comme on le voit par la prolongation du régime lacté chez certains enfants prédisposés.

Quand on prive complètement de nourriture un animal, sans lui donner de l'eau, sa résistance est beaucoup moindre que lorsqu'on ne le prive pas de liquides. La perte d'eau journalière des tissus n'étant pas compensée, il se produit au début de l'expérience une concentration du sang en globules qui masque d'abord complètement les effets nocifs du jeûne.

La masse totale du sang diminue avec le poids du corps ; il y a moins de globules ; mais le poids et le volume du corps sont diminués ; un certain équilibre persiste. Les animaux meurent, en général, sans avoir présenté aucun symptôme d'anémie (1). Ce sont des faits analogues qu'on voit au début du jeûne, chez l'homme, chez les jeûneurs professionnels (2). Si l'on donne de l'eau à discrétion (3) la survie est plus longue et la concentration du sang moindre. A la période d'équilibre fait parfois suite une période d'abaissement parallèle des hématies et de l'hémoglobine, en général assez peu accentuée. Chez les Mammifères et chez les Oiseaux, l'expérience ne dure pas : en général assez de temps pour qu'il se produise une anémie véritable. Chez les animaux à sang froid dont la résistance à l'inanition est beaucoup plus grande que celle des homéothermes, les effets du jeûne peuvent être plus profonds. Chez les grenouilles qui ont passé plusieurs mois sans nourriture au laboratoire, le sang contient moins de globules et il est plus pâle que chez les animaux qui ont été alimentés.

Quand on redonne de la nourriture aux animaux jeûneurs chez lesquels il s'était produit une concentration globulaire par perte d'eau, on observe un abaissement des hématies en rapport avec la reconstitution du plasma. Le poids spécifique du sang et celui du sérum s'abaissent parfois au début de la période de réalimentation. Lorsque le sang, par apport d'eau, reconstitue son volume normal, il laisse ainsi apparaître la diminution des globules et la perte d'albumine qui s'étaient produits pendant le jeûne. La perte d'albumine se reconstitue naturellement moins vite que la perte d'eau.

(1) PANUM, *Virchow's Archiv*, XXIX, 1864 ; — VOIT, *Zeitschrift f. Biologie*, XXX, 1894 ; — MALASSEZ, *Exposé des titres*, p. 17 ; — POLETAEW, *Archives des Sc. biologiques de St-Petersbourg*, II, 1893.

(2) SENATOR et MULLER, *Virchow's Archiv*, CXXXI, 1893, Suppl.

(3) Certains animaux comme le lapin et le cobaye n'absorbent guère que l'eau contenue dans les végétaux frais ; ils boivent peu. D'autres ne boivent pas en l'absence d'une nourriture solide ; l'eau absorbée est insuffisante à compenser la perte.

Chez les animaux à sang chaud, le jeûne mitigé, ou le jeûne aigu par périodes successives, qui permet une survie très longue, ont sur l'état du sang, un effet plus certain que l'inanition complète sans rémissions. Il n'y a cependant pas de relation directe entre l'insuffisance de la nourriture et l'anémie. Rien de comparable ici à ce qui se passe à la suite des hémorragies. L'organisme a un pouvoir d'adaptation considérable. Si chez les animaux insuffisamment nourris, on observe souvent à la suite d'une période de concentration inconstante, des diminutions du nombre de globules et de l'hémoglobine, ces abaissements ne sont ni absolument constants, ni proportionnels à l'importance du jeûne. La masse totale du sang paraît diminuer parallèlement à l'atrophie du corps : chez les animaux en état de croissance et insuffisamment nourris, le nombre des globules est voisin de celui des témoins (1).

En résumé, l'inanition relative et chronique peut conduire à des abaissements globulaires et à des diminutions de l'hémoglobine, mais d'une manière inconstante et sans rapport avec la perte de poids. La teneur du sérum en substances albuminoïdes est en général diminuée. Le sang contient, par contre, plus de graisse (2).

Chez l'homme, les expériences de courte durée faites chez les jeûneurs professionnels montrent, au début de l'inanition, comme chez les animaux, des augmentations globulaires par concentration du sang. Au moment de la reprise de l'alimentation, on a quelquefois observé la diminution du poids spécifique du sang et du sérum (3). Les observations de jeûne mitigé faites chez l'homme n'ont pas été poursuivies, en général assez longtemps, pour constater l'anémie. Il existe seulement quelques observations isolées concernant des cas pathologiques. Chez un homme subissant une inanition chronique relative, par suite d'un rétrécissement cicatriciel de l'œsophage, Malassez (4) observe une diminution du nombre des hématies, mais bien moins considérable que chez beaucoup d'anémiques se nourrissant mieux et dont la vie n'était nullement en danger.

L'inanition est donc en général un facteur médiocre, accessoire de l'anémie, infiniment moindre que l'hémorragie (5). Mais pendant les

(1) HÖESSELIN, *Zeitschrift f. Biologie*, XVIII, 1882; *Münchener med. Woch.*, 1890 (Cf. aussi EBERSTADT, *Archiv f. exp. Pathologie*, LXXI, 1913).

(2) SCHULZ, *Plüger's Archiv*, LXV, 1897; — BOENNIGER, *Zeitschrift f. klin. Medicin*, XLII, 1901.

(3) SENATOR et MÜLLER, *Virchow's Archiv*, CXXXI, 1893; — NOORDEN, *Handbuch der Pathologie der Stoffwechsels*, I, 1906.

(4) MALASSEZ, *Exposé de titres*, p. 17. Voyez aussi BENEDICT, MILES, ROTH AND SMITH, *Carnegie Institution of Washington*, 1919.

(5) Cependant, on trouve parfois, chez l'homme, dans l'étiologie de l'anémie pernicieuse progressive, une alimentation insuffisante qui existe seule, comme cause, dans

périodes de croissance, ce facteur peut prendre plus d'importance. Chez les enfants de 2 à 15 ans, une alimentation défectueuse, insuffisante en aliments carnés, peut provoquer un certain degré d'anémie, facilement modifiée par le changement de régime et en particulier par l'usage de la viande crue (1).

Si, en effet, au lieu de considérer la privation de nourriture au point de vue quantitatif, on la considère au point de vue qualitatif, la question prend un nouvel aspect. On a cru, surtout à la suite des expériences faites sur le chien, que c'était la privation de substances albuminoïdes qui était surtout capable de produire l'anémie. En réalité les choses sont un peu plus compliquées : il est probable que chez les enfants et les chiens privés de viande, les abaissements des globules et de l'hémoglobine qui ont été observés tiennent pour une part à l'insuffisance de l'apport de fer dans l'alimentation.

L'importance de l'apport de fer, son influence directe sur la composition du sang sont aujourd'hui bien connues et il a été fait, à ce sujet, aussi bien chez l'homme que chez les animaux, des observations nombreuses et démonstratives (2). Pendant la lactation physiologique, la quantité très insuffisante de fer contenue dans le lait est compensée, jusqu'à un certain point, par les réserves de fer du foie (3). Elle peut cependant contribuer à la formation d'anémies, surtout si d'autres causes, comme des troubles digestifs, s'y ajoutent. Pendant la croissance normale, surtout chez les animaux qui naissent avec un chiffre de globules rouges et d'hémoglobine très inférieur à ce qu'il sera chez l'adulte, on observe un abaissement marqué de l'hémoglobine et de la valeur globulaire pendant la période de lactation. Cet abaissement ne concerne guère le nombre des globules qui paraît peu influencé, mais il porte avant tout sur l'hémoglobine. Des faits de ce genre ont été observés chez l'homme adulte et les animaux soumis au

quelques observations (voir HAYEM, *Du Sang*, pp. 764, 770, 786). Le nombre des leucocytes ne subit, dans l'inanition que des variations légères. On a observé la diminution du nombre absolu des lymphocytes. Voyez Ch. XVIII.

(1) C. DE TANNENBERG, Th. Paris, 1920.

(2) Voir ch. IV et DASTRE, article Fer, in *Dictionnaire de Physiologie* de CHARLES RICHET ; LAPICQUE, *Exposé de titres*, Paris, 1908 ; *S. de Biologie*, 22 janvier 1910 ; — BUNGE, *Lehrbuch der Physiologie des Menschen*, II, 1901 ; — KUNKEL, *Pflüger's Archiv*, LXI, 1895 ; — HÄUSERMANN, *Zeitschrift f. phys. Chemie*, XXIII, 1897.

(3) La quantité de fer du foie s'abaisse, chez l'homme, depuis la naissance jusqu'à l'âge de 1 an environ et elle se relève à partir de ce moment correspondant à la fin de l'allaitement et à la substitution d'une alimentation variée à un régime très pauvre en fer. (LAPICQUE, *S. de Biologie*, 22 janvier 1910 ; — BAILLET, Th. Paris, 1910. et *S. de Biologie*, 22 janvier 1910). Pendant la parturition, le foie du fœtus accumule du fer, d'où l'explication des chiffres élevés qu'on trouve à la naissance. Ce fait, bien montré par Bunge chez les animaux, paraît exister aussi chez le fœtus humain. Le nouveau-né possède donc une réserve de fer qui compense jusqu'à un certain point l'insuffisance du fer contenu dans le lait maternel (cf. HUGOUNEQ, *J. de Phys. et de Path. gén.*, I, 1899).



régime lacté exclusif et chez les enfants soumis à une alimentation lactée exclusive trop prolongée. Nous verrons plus loin leur importance pour expliquer certaines anémies de l'enfance.

Dans l'alimentation normale de l'homme adulte, c'est la viande (par l'hémoglobine du sang et des muscles) et certains végétaux (épinards, lentilles, asperges, fruits, etc.) qui sont les principaux introducteurs du fer. Si la quantité de viande est insuffisante, il est nécessaire que le fer soit apporté par les végétaux riches en fer. Cette compensation est généralement réalisée dans la nourriture du paysan qui, s'il mange peu de viande, peut, à discrétion, introduire dans sa nourriture les végétaux et les fruits. Il n'en est pas toujours de même dans les villes, dans la population pauvre, où le pain blanc, peu riche en fer, ne compense pas l'insuffisance de l'apport du fer par la viande. Peut-être ces faits sont-ils capables de jouer un rôle dans l'apparition de la chlorose ?

L'importance du fer dans l'alimentation au point de vue de la richesse du sang en hémoglobine paraît donc bien démontrée. Mais nous ne connaissons pas encore le mécanisme de son action. La quantité totale de fer contenue dans l'organisme est si peu considérable qu'il semble, au premier abord, que les pertes puissent être facilement compensées (1).

Pendant la grossesse, c'est aux dépens de la mère que se fait l'enrichissement du fœtus en fer. Ce fer, pendant les trois derniers mois, s'accumule surtout dans le foie qui, au moment de la naissance, contient, chez l'enfant et chez l'animal nouveau-né, des réserves de fer utilisées pendant l'allaitement. Ce fait peut expliquer les différences qui ont été constatées, après la puberté, dans la teneur du foie en fer, entre les deux sexes. Chez des femmes prédisposées, cette cause peut s'ajouter aux hémorragies de la délivrance pour expliquer les anémies graves qui ont été constatées parfois à la suite de la parturition (2).

La pauvreté du régime lacté en fer explique que la prolongation de l'allaitement au delà des limites normales puisse être une cause d'anémie. C'est ce qu'on a vu chez l'homme et chez les animaux. On

(1) BUNGE a émis l'hypothèse qu'une partie du fer alimentaire serait détruit dans l'intestin et il a cherché de cette manière à expliquer l'action thérapeutique du fer dans les anémies. Le fer introduit en nature serait détruit et permettrait ainsi au fer alimentaire d'être absorbé. Il est probable que les anémies de dénutrition ne reposent pas uniquement sur l'insuffisance du fer ; il y aurait lieu, à ce sujet, de reprendre, au point de vue de l'état du sang, les expériences faites avec des régimes manquant de telle ou telle substance et capables de réaliser des carences.

(2) D'après les recherches de CHARRIN et LEYDITI, chez le cobaye, la rate de la mère pourrait s'appauvrir en fer (*J. de Physiologie et de Path. gén.*, I, 1899).

obtient aussi le même résultat lorsqu'à la suite de l'allaitement exclusif, on nourrit les jeunes animaux avec du lait et des aliments pauvres en fer (riz, pain blanc).

Le fer, du reste, n'existe pas seulement dans les globules rouges; il n'est pas seulement hématique : il entre aussi dans la constitution des noyaux des diverses cellules, de sorte qu'un régime déficient en fer peut retentir sur l'organisme en général et non pas seulement sur l'hématopoïèse (1).

Des modifications sanguines causées par l'inanition, il faut rapprocher celles qui sont dues à la dénutrition dans les maladies du tube digestif et celles aussi qui sont sous la dépendance de pertes de substances capables de modifier la nutrition des tissus.

Parmi ces pertes de substance, les plus importantes sont la suppuration et l'albuminurie. Dans les suppurations chroniques, l'organisme perd, avec les leucocytes, une quantité considérable de nucléoprotéides; il semble cependant que, tant que la nutrition générale se fait bien, l'organisme puisse facilement compenser cette perte par un effort plus grand des tissus hématopoïétiques (2).

Les troubles de la nutrition ne sont qu'un des facteurs des anémies cachectiques. Il est même très remarquable de voir que certaines maladies consomptives comme la phtisie pulmonaire, comme la tuberculose des capsules surrénales, sont capables de produire un état de cachexie assez avancé sans lésions anémiques proprement dites. Ici, la masse totale du sang diminue proportionnellement au poids du corps; le nombre des hématies et le chiffre de l'hémoglobine ne descendent que peu. Dans les maladies consomptives avec séjour prolongé au lit, on a attribué parfois une certaine importance à l'inactivité musculaire, mais des observations précises n'ont pas

(1) Voir LAMBLING, *Biochimie*. Les réserves de fer contenues dans le foie peuvent exister chez des animaux qui, comme l'escargot, ne possèdent pas d'hémoglobine. Il n'est pas certain que le fer, même chez les Vertébrés, ne serve qu'à la production de l'hémoglobine. Son influence sur la croissance des végétaux a été démontrée. Bien qu'il n'entre pas dans la composition de la chlorophylle, il n'est pas sans influence sur la production de ce pigment dans les feuilles. Chez certaines plantes, la chlorose peut être produite expérimentalement par la suppression du fer (Cf. DASTRE, *Fer*, in *Dict. de Phys.* de RICHER).

(2) Les catarrhes des muqueuses produisent des pertes en général bien compensées et peu capables d'agir sur la composition du sang. La diarrhée produit surtout une concentration globulaire. Les diarrhées chroniques, la dysenterie, peuvent faire apparaître un certain degré d'anémie, masqué au début par la concentration. Dans la dysenterie, en plus de l'hémorragie, il y a une perte d'albumine qui peut retentir sur le sang et aboutir à une diminution des albumines du plasma. Les modifications du sang qu'on peut voir survenir dans les suppurations chroniques et dans l'albuminurie ne sont naturellement pas sous la dépendance exclusive de la perte de substance. Chez les albuminuriques, peut-être le régime lacté imposé à ces malades entre-t-il en cause. L'anémie est du reste peu commune dans la néphrite albumineuse simple et dans la néphrite hypertensive tandis qu'elle est fréquente dans la néphrite azotémique.

encore démontré qu'elle soit capable de retentir sur la composition du sang. La dyspepsie chronique, le surmenage, sont assez rarement la cause d'anémies. Il faut l'addition d'autres facteurs (1).

Les troubles de la nutrition générale s'ajoutent peut-être à l'infection syphilitique et à l'inactivité musculaire pour expliquer la diminution croissante du nombre des hématies qui a été observée dans certaines maladies chroniques du système nerveux central et, en particulier, dans la paralysie générale. Cette hypoglobulie, parfois considérable dans la période avancée de la maladie, peut s'accompagner d'une diminution de la valeur globulaire.

Dans les anémies marastiques liées à des troubles de la nutrition, il faut tenir compte des échanges d'eau qui se font entre les tissus et le sang. Dans l'amaigrissement sénile, l'équilibre se maintient presque toujours : l'eau diminue dans les tissus, mais elle diminue parallèlement dans le sang. Il n'en est plus de même dans les maladies chroniques qui s'accompagnent de diarrhée. Dans les diarrhées aiguës et passagères, on observe une augmentation du nombre des hématies due à la concentration ; la masse totale du sang est diminuée. Les purgatifs, comme nous l'avons vu, produisent le même effet (2). Dans les diarrhées infantiles, on peut trouver parfois des chiffres très élevés. Au contraire, dans les diarrhées chroniques, la dénutrition de l'organisme peut causer une diminution du nombre des hématies si considérable, qu'elle peut alors fort bien n'être pas masquée par la concentration du sang. C'est ce qu'on voit surtout dans les différentes formes de dysenterie (3). Ce qui prouve que la diminution est, en réalité, plus considérable encore qu'elle ne le paraît, c'est qu'au moment même des arrêts de la diarrhée, lorsque le sang reprend son volume normal, la diminution est encore exagérée. La perte de liquide produit donc une concentration passagère qui masque la chute globulaire ; puis l'équilibre se refait entre le sang et les tissus mettant en évidence l'état anémique.

Pour expliquer l'apparition de l'anémie chez les individus mal nourris, on a invoqué aussi d'autres facteurs : les mauvaises conditions hygiéniques, la vie dans l'air confiné, dans des habitations où la lumière n'entre pas et où l'air se renouvelle mal. On n'a pas démontré encore par des expériences que l'air confiné soit capable de

(1) Chez les enfants, les gastro-entérites de la première enfance et le surmenage de la période de croissance aux approches de la puberté, paraissent au contraire un facteur d'anémie. Voir HAYEM, *Leçons sur les maladies du sang*, Paris, 1900, p. 403.

(2) Voir ch. III.

(3) Dans un cas de diarrhée de Cochinchine, MALASSEZ a observé jusqu'à un nombre de 750.000 globules rouges.

produire l'anémie; il faut se rappeler seulement que la vie au grand air, à la campagne, au bord de la mer, élève toujours les chiffres des globules et de l'hémoglobine, qui retombent avec le séjour à la ville. Il est donc possible qu'il y ait là une cause adjuvante, incapable, à elle seule, de produire l'anémie. La question de la lumière est plus intéressante, à cause des rapprochements qui ont été faits depuis longtemps entre l'hémoglobine et la chlorophylle. Mais, pour l'hémoglobine, les résultats paraissent jusqu'ici négatifs. Toutefois, il n'y a pas eu d'expériences précises ni d'observations suffisamment prolongées (1).

Il est probable, d'après ce que nous savons d'autre part, que la lumière solaire est un excitant de la néoformation cellulaire et qu'elle peut agir aussi sur les tissus hématopoïétiques (2).

Comme nous le verrons un peu plus loin, l'immense majorité des anémies tropicales sont dues à des infections parasitaires. Certains auteurs ont, cependant, pensé que le climat tropical, en dehors de toute infection parasitaire, était capable de produire, à lui seul, l'anémie. Cela est possible, surtout chez les sujets prédisposés. Il est, cependant, probable que beaucoup des observations qui ont été ainsi interprétées se rapportent au paludisme chronique, si fréquent et cause si importante d'anémie.

Les expériences qui ont été faites en soumettant des animaux à des élévations de température ne sont pas encore démonstratives. Certains mammifères, comme les souris blanches, peuvent vivre sans dommage dans des étuves dont on élève graduellement la température jusqu'à 37°, du moment que l'aération se fait bien. On a observé, dans ces conditions, dans le sang des souris, l'apparition de nombreux globules rouges à granulations basophiles (3).

Les autres agents physiques, les rayons X et le radium en particulier, paraissent quelquefois capables de produire l'anémie. Leur

(1) Les expériences de SCHOENENBERGER (Cf. GRAWITZ, *Pathologie des Blutes*), et ses observations négatives sur les chevaux vivant dans les mines paraissent manquer de dosages comparatifs.

(2) La lumière solaire, comme la chaleur, est un excitant de la division des cellules végétales (Voir JOLLY, *Archives d'an. micr.*, 1904). OERUM (*Pflüger's Archiv*, CXIV, 1906), sur des lapins exposés à l'obscurité pendant quelques semaines, observe au début une augmentation des hématies, puis une diminution. La lumière rouge aurait une action analogue à celle de l'obscurité; au contraire, la lumière bleue aurait une action excitante et produirait l'augmentation de l'hémoglobine. Mais ces résultats ne dépendent pas seulement d'une action directe de la lumière sur les tissus hématopoïétiques; il est probable qu'ils sont dus pour une part aux modifications des échanges plasmatiques entre le sang et les tissus, conséquence de l'action de la lumière sur le système nerveux en général et sur le système vaso-moteur en particulier.

(3) GRAWITZ, *Pathologie des Blutes*. J'ai refait ces expériences sans constater de différences notables avec les témoins.



action destructive se porte, il est vrai, à doses intenses, sur le tissu lymphoïde, mais les modifications sanguines qu'on observe concernent surtout les leucocytes. Chez les radiologues exposés à l'absorption chronique de petites doses de radiations, on observe parfois des chiffres faibles de leucocytes et une proportion de polynucléaires un peu abaissée (1). Cet état peut être réalisé expérimentalement chez les animaux. On a vu aussi des abaissements globulaires, et les radiations semblent parfois susceptibles, à elles seules, de produire de véritables anémies. De même, on a publié des observations dans lesquelles, chez des malades atteints de splénomégalias diverses, d'adénopathies ou de leucémies, un traitement radiothérapique avait déterminé l'éclosion d'anémies graves (2). Les rayons X ont été aussi accusés de pouvoir provoquer l'apparition de la leucémie; on sait qu'ils sont capables de produire le cancer cutané. A doses modérées, l'action des rayons X a été utilisée pour stimuler les tissus hématopoïétiques dans le traitement des anémies graves. Mais il est très difficile de doser cette action; il faut tenir compte des réactions individuelles; la réaction destructrice prime, en général, l'effet stimulant (3).

#### ANÉMIES SECONDAIRES AUX MALADIES GÉNÉRALES ET INFECTIEUSES

La plupart des maladies générales peuvent être la cause d'anémies qui ont été appelées, pour cette raison, *anémies secondaires* ou *symptomatiques*. Dans bien des cas, ces anémies se traduisent par un léger abaissement du nombre des hématies sans modification de la valeur globulaire; elles sont, en général, passagères, en rapport avec le degré d'intensité et la durée de la maladie à laquelle elles succèdent.

Il existe cependant des maladies générales qui retentissent d'une manière particulière sur l'état du sang. De ce nombre sont le cancer, des maladies infectieuses à parasite encore inconnu comme la variole et le rhumatisme aigu, enfin et particulièrement les maladies infectieuses dont le parasite est un hôte habituel du sang, syphilis, spirillose, paludisme, fièvre récurrente, maladies à hématozoaires divers.

Chez les malades atteints de cancers viscéraux et à la période avancée des différentes tumeurs malignes, on observe presque toujours une diminution du nombre des globules qui peut être con-

(1) AUBERTIN, *Archives d'électricité médicale*, 25 février 1912.

(2) L. TIXIER, Anémie, in GILBERT et WEINBERG, *Traité du sang*, 1, p. 203  
OETTINGER, FLEISSINGER et SAUPHAR, *Archives des maladies du cœur*, 1910.

(3) Voir sur les effets des radiations sur le sang, ch. xvii.

sidérable et atteindre 70 p. 100. Les hémorragies, l'inanition partielle, la diarrhée et les différents troubles en rapport avec le siège de la lésion ont naturellement leur part dans la production de cette anémie. Mais l'hypoglobulie est bien plus considérable que dans la phthisie chronique où il existe aussi des hémorragies, de la diarrhée, des troubles divers de la nutrition aboutissant à la cachexie. La diminution du nombre s'accompagne, dans le cancer, d'une diminution très nette de la valeur globulaire et d'une irrégularité de diamètre des hématies avec déformations.

Le poids spécifique du sang est naturellement diminué; il en est parfois de même pour le poids spécifique du sérum. Dans le cancer de l'œsophage et dans le cancer du cardia, qui s'accompagnent d'un certain degré d'inanition, la concentration du sang peut masquer partiellement la diminution du nombre des globules rouges.

Il n'est pas rare de rencontrer, dans le sang, des hématies à granulations basophiles et des hématies nucléées. Enfin, la leucocytose polynucléaire existe dans près de la moitié des cas.

Bien qu'on parle souvent d'anémie cancéreuse, l'anémie n'est pas liée à tous les cancers, et les faits observés dépendent beaucoup du siège de la tumeur. Ce sont surtout les cancers du tube digestif (estomac, intestin) qui produisent l'anémie, ceux qui ont une action rapide sur la dénutrition, et aussi le cancer de l'utérus, chez la femme.

Pour expliquer cette anémie, on a accusé l'action hémolysante de « toxines » cancéreuses. On a invoqué, en faveur de cette hypothèse, certaines améliorations rapides et passagères, après l'extirpation de la tumeur. Les injections à des animaux d'extraits de tumeurs cancéreuses n'ont pas encore donné de résultats probants.

Parmi les maladies infectieuses aiguës qui peuvent être cause d'anémie, le rhumatisme articulaire aigu et la variole doivent être particulièrement signalés. Dans le rhumatisme articulaire aigu, on observe souvent, d'une manière assez rapide, une diminution notable, persistante, du nombre des globules rouges qui peut masquer en partie la concentration due à une sudation exagérée. La valeur hémoglobique est en général un peu abaissée. Les hématies sont plus altérables que celles du sang normal.

Dans la variole, on peut aussi observer une diminution du nombre des hématies ou un léger abaissement consécutif de la valeur globulaire, au moment du relèvement du nombre des globules rouges, qui commence avec la défervescence. La scarlatine, la rougeole, peuvent donner des abaissements globulaires, mais rarement des abaissements de la valeur hémoglobique.

Dans les maladies infectieuses chroniques, les modifications du sang, dépendant de facteurs plus nombreux, sont naturellement plus inconstantes. Dans la tuberculose pulmonaire chronique, on peut observer un certain degré d'anémie et même une diminution de la valeur globulaire. Il est remarquable, cependant, de voir que beaucoup de sujets prédisposés ou atteints de lésions légères, et à propos desquels on parle de chloro-anémie, n'ont que l'aspect extérieur de l'anémie et n'ont que des modifications sanguines nulles ou insignifiantes. Dans la phthisie avancée, la diminution du nombre des globules rouges s'observe fréquemment; toutefois, les lésions sanguines sont, d'une manière générale, beaucoup moins accentuées que ne semblerait le faire croire l'aspect des malades (1). Il existe cependant dans la science un certain nombre d'observations d'anémies graves, pernicieuses, coexistant avec des lésions de tuberculose et paraissant sous la dépendance de cette maladie (2).

La syphilis a une action beaucoup plus marquée et beaucoup plus constante sur l'état du sang. Au moment de l'accident primitif, on ne la constate pas encore; elle est ordinairement contemporaine de la roséole et peut se prolonger pendant toute la période secondaire. Le mercure, à doses modérées, la fait disparaître rapidement (3). Si l'on cesse le traitement, le nombre des globules rouges s'abaisse de nouveau pour remonter encore à la suite d'une nouvelle période de traitement. Dans la grande majorité des cas, l'anémie de la période secondaire de la syphilis est une anémie simple caractérisée par une diminution modérée du nombre des globules rouges et un certain abaissement de la valeur globulaire (4). On peut observer, plus rarement, d'autres types d'anémie, rappelant la chlorose par l'abaissement de la valeur globulaire ou l'anémie pernicieuse par la diminution considérable et progressive du nombre des hématies coexistant avec une valeur globulaire normale.

La syphilis héréditaire est, chez l'enfant, une cause fréquente d'anémie (5). Nous y reviendrons un peu plus loin. La période tertiaire de la syphilis ne s'accompagne généralement pas d'anémie. Mais on observe fréquemment l'anémie dans la paralysie générale.

(1) Ces faits, signalés depuis longtemps par Malassez, ont été confirmés dans tous les travaux récents.

(2) P. COURMONT et DUFOURT, *Gaz. des hôpitaux*, 1912.

(3) MALASSEZ, *Archives de phys.*, 1886; — WILBOUCHEWITCH, *Arch. de Phys.*, 1874; — KEYES, *The am. J. of med. sc.*, 1876.

(4) DOMINICI, *Presse médicale*, 1898; — GALLIARD, *Gaz. des Hôpitaux*, 1885; — JUSTUS, *Virchow's Archiv*, CXL, 1895.

(5) SEVESTRE, *Th. de Paris*, 1912.

## ANÉMIES DUES AUX PARASITES DU SANG.

Parmi les maladies infectieuses capables de provoquer l'anémie, les plus intéressantes sont certainement celles qui sont sous la dépendance des parasites du sang (microbes, protozoaires et nématodes) (1).

**Anémie palustre.** — Les accès fébriles palustres exercent une action directe et rapide sur la composition histologique du sang. Un simple accès peut produire une diminution du nombre des globules rouges. Avec la répétition des accès, le nombre des hématies s'abaisse progressivement. Cette chute est d'abord rapide et se ralentit ensuite. Après cette période d'abaissement survient une période d'oscillations ; le nombre des hématies diminue après l'accès pour se relever ensuite. Si au contraire l'infection disparaît, le nombre des globules remonte à la normale, mais d'une manière extrêmement lente. Les accès pernicioeux peuvent abaisser le nombre des globules rouges à un taux très bas, voisin de 2 millions. La valeur globulaire est presque toujours diminuée, sauf dans certains cas où l'abaissement globulaire est considérable, cas où alors elle est normale, comme dans l'anémie pernicioeuse.

L'anémie palustre dépend d'abord de la destruction des globules rouges, comme le prouvent les altérations des hématies parasitées et la formation du pigment mélanique aux dépens de l'hémoglobine. La diminution de résistance des globules rouges (2) est conforme à cette manière de voir. La présence des microorganismes spécifiques dans les organes hématopoiétiques à certains stades de leur évolution, les lésions de la rate dans le paludisme chronique, permettent de supposer qu'à la destruction globulaire s'ajoute, à la longue, un défaut de production par altération des tissus hématopoiétiques.

La poikilocytose, les hématies granuleuses, les globules rouges

(1) L'étude des *hématozoaires*, et d'une manière générale, celle de tous les microorganismes parasites du sang, a pris dans ces dernières années, à la suite de la découverte de LAVEYAN, une extension si considérable qu'elle constitue aujourd'hui une science spéciale possédant des méthodes particulières ; elle a déjà fait l'objet d'ouvrages généraux et ne peut naturellement rentrer dans le cadre de ce livre, consacré surtout à l'histologie du sang. Nous nous contenterons donc de renvoyer le lecteur aux principales sources et en particulier à : LAVEYAN, *Traité du paludisme*, 2<sup>e</sup> éd., 1907 ; — LAVEYAN et MESSIL, *Trypanosomes et Trypanosomiases*, Paris, 1904 ; — LAVEYAN, *Leishmanioses*, Paris, 1917 ; — PROWAZEK, *Handbuch des pathogenen Protozoen*, Leipzig, 1912 ; — BRUMPT, *Parasitologie* ; — MESSIL et LEBŒUF, *Trypanosomes, leishmanies, microfilaires* ; — BILLET, *Hématozoaires du Paludisme* in GILBERT et WEINBERG, *Traité du sang* ; — NEVEU LEMAIRE, AMEUILLE, *Puisseau in Traité de pathologie med.* de E. SERGENT, XIV, 1921.

(2) CHANEL, Th. Lyon, 1880.



nucléés peuvent se voir dans le sang. Les granulations basophiles, distinctes des granulations de Schuffner et de Maurer existent dans des globules non parasités. Il n'est pas rare d'observer des hématies portant des restes nucléaires chromatiques (1).

L'apparition fréquente des hématies à granulations basophiles dans l'intoxication saturnine a conduit certains auteurs à supposer que les altérations globulaires seraient, dans le paludisme, causées par des substances toxiques formées par la rate hypertrophiée. Mais ce sont là de simples hypothèses qui n'ont pas encore été soumises à un contrôle expérimental suffisant.

L'idée d'une pathogénie toxique de l'anémie palustre trouve un argument dans les formes du paludisme qui s'accompagnent d'hémoglobinémie (fièvre bilieuse hématurique). Ces formes hémoglobinuriques ont été aussi attribuées à la quinine qui paraît cependant incapable, à elle seule, de les produire. L'hémoglobinurie est en rapport avec la diminution de résistance déjà constatée. Il est donc possible qu'à côté des destructions globulaires causées directement par le parasite, il y en ait d'autres qui soient sous la dépendance de substances toxiques, sur la nature desquelles, du reste, nous ne savons absolument rien.

**Altérations des hématies produites par la présence des hématozoaires endoglobulaires.** — Les hématies parasitées subissent de profondes altérations. Au début, à la phase d'accolement du schizonte, il n'y a pas de modification perceptible; mais lors de la pénétration, l'hématie perd son hémoglobine, se décolore. Puis, pendant les divisions nucléaires, les contours du globule deviennent irréguliers en même temps qu'il augmente de volume. Il apparaît aussi, à ce moment, à la surface de l'hématie, des taches irrégulières, parfois difficiles à colorer (taches de Maurer ou mouchetures) qui paraissent superficielles et ont peut-être beaucoup de rapports avec les fines granulations qu'on voit dans les hématies incomplètement hémolysées sur les préparations du sang simplement desséchées et colorées, sans fixation ultérieure, par les colorants basiques (hématies granulo-filamenteuses des ictères hémolytiques).

Les modifications que nous venons de décrire s'appliquent au type *preco.x*. L'hématie parasitée par le schizonte du type *tertianum* s'hypertrophie aussi, se décolore; ses contours se déforment et on y voit apparaître des granulations, colorables avec les méthodes au bleu

(1) RIEUX, *Folia hæmatologica*, XVII, 1914.

azur : ce sont les granulations de Schuffner, beaucoup plus nombreuses que les granulations de Maurer du type précoc. Elles semblent particulières au type tertianum et proviennent évidemment du globule rouge, sans qu'on puisse dire aux dépens de quelle partie de l'hématie elles proviennent. Elles persistent dans le globule vidé de ses mérozoïtes (1).

Les altérations se reconnaissent aussi dans les globules rouges vidés de leurs hôtes. On trouve, en effet, dans le sang des individus infestés, des globules pâles, sans hémoglobine, limités par une sorte de membrane colorable, à contours irréguliers, et qui ont l'aspect d'un petit sac vidé de son contenu, d'un grain de raisin flétri et ridé. Ces hématies, ainsi réduites à un stroma, montrent encore les granulations de Schuffner; plus rarement, on y trouve des grains de pigment, appartenant probablement au parasite mort dans leur intérieur. Parfois, le globule vidé et montrant les granulations de Schuffner, présente une énorme vacuole, de sorte que le reste du stroma est rejeté d'un côté en forme de croissant : ce sont là les *corps en demi-lune* (2). Ces corps correspondent ainsi à des hématies altérées; ils ne sont pas absolument particuliers au sang palustre et on peut les observer dans beaucoup d'anémies (3). Il en est de même des corps décrits sous le nom de *corps en pessaire*; ici l'hématie a une forme annulaire et cet anneau est capable ensuite de s'étirer, les deux moitiés de l'anneau se rapprochant l'une à l'autre et pouvant alors simuler un spirille ou un trypanosome mal fixé (*pseudo-parasite*).

Les corps en pessaire sont produits par une déchirure de la partie centrale, mince de l'hématie discoïde. On peut les reproduire à volonté, par exemple, en mélangeant du sang de chien à des sérums artificiels, avec le liquide de Marcano. Cette déchirure peut être la conséquence d'altérations diverses; elle peut se voir, non seulement dans les anémies, mais dans le sang normal où elle peut être artificiellement produite par le procédé de fixation.

Dans le sang des malades infestés par le paludisme, on peut observer des leucocytes contenant du pigment malarique provenant de parasites phagocytés : il s'agit surtout des grands mononucléaires. Cette phagocytose s'observe du reste assez souvent dans le sang périphérique, et pour la voir, il faut étudier la rate et la moelle osseuse. On peut cependant observer, directement, dans le sang, la phagocytose

(1) Dans le type *quartanum*, l'hématie parasitée semble beaucoup moins modifiée; elle ne subit pas les modifications caractéristiques qu'on trouve dans les autres types.

(2) SERGENT, *S. de Biologie*, 14 janvier 1905.

(3) BRUMPT, *Soc. de path. exotique*, 8 avril 1908. V. aussi ch. II.

des gamètes en croissant de la tierce en laissant à l'étuve pendant trente minutes une goutte de sang riche en croissants : cette phagocytose se fait alors par les polynucléaires. Dans le leucocyte, le gamète incorporé prend une forme arrondie.

Les hématozoaires endoglobulaires des Oiseaux, des Reptiles et des Batraciens produisent aussi dans les hématies des altérations du même ordre que celles qu'on observe chez l'homme, sous l'influence du parasite de Laveran ; le noyau résiste à l'action du parasite (1).

#### **Anémies liées à la présence des trypanosomes et des leishmanies.**

— Les trypanosomes, dont certaines espèces causent chez l'homme des maladies infectieuses redoutables, sont capables de produire chez les malades porteurs un certain degré d'anémie ; il s'y joint, dans certains cas, de la lymphocytose. Chez les animaux infectés, on a observé des phénomènes hyperplasiques des tissus hématopoiétiques (2).

Les leishmanies sont capables de produire chez l'enfant une maladie qui paraît une variété de kala-azar. Dans cette variété infantile du kala-azar, on peut observer une anémie très marquée, avec lymphocytose.

**Anémies liées à la présence de parasites intestinaux.** — Les petits nématodes parasites du sang, les microfilaires, agissent assez peu sur la constitution histologique de ce liquide ; ils paraissent se trouver dans la circulation comme de simples corps étrangers et ne semblent y exercer aucune destruction globulaire. Par contre, certains vers parasites de l'intestin peuvent être la cause d'anémies très graves dont la pathogénie, au moins pour certains faits, n'est pas encore complètement éclaircie. Il s'agit surtout de l'ankylostome et du bothriocéphale.

L'ankylostome duodénal est un nématode de petite taille qui vit dans l'intestin grêle (duodénum et jéjunum) de l'homme. On l'y trouve quelquefois en quantité considérable ; le nombre des parasites peut atteindre plusieurs centaines et même des milliers chez le même individu. L'évolution du parasite se fait sans passage par un hôte intermédiaire. Les individus porteurs rejettent les œufs avec les matières fécales ; ces œufs, qui ne peuvent dans l'intestin arriver à leur complet développement, donnent, dans l'eau vaseuse, des larves qui elles-mêmes, ne passeront à l'état adulte que dans l'intestin humain, chez les individus qui les auront introduites avec leurs aliments ou en portant à leur bouche leurs doigts souillés. Ces différentes conditions d'infestation se trouvent réalisées surtout dans les mines où persistent des flaques d'eau stagnante mélangée de terre, et aussi chez

(1) Cf. VIGUIER et WEBER, *S. de Biologie*, 6 juillet 1912 et 12 avril 1913.

(2) A. PETTIT, *Archives int. de Pharmacodynamie*, XXI, 1911.

les ouvriers qui travaillent dans la terre humide (rizières, briqueteries, etc.). Contre cette maladie très répandue, il est donc facile de lutter par des mesures prophylactiques très simples qui consistent surtout dans un drainage convenable des eaux d'infiltration dans les mines, l'usage obligatoire de fosses d'aisance, le lavage des mains avant les repas, l'ébullition de l'eau de boisson.

Le ver adulte a environ 5 à 10 mm. de longueur. A l'extrémité céphalique s'ouvre la bouche en forme de suçoir garni de dents, au moyen desquelles le parasite se fixe à la muqueuse intestinale. Il se nourrit du sang qu'il puise dans les vaisseaux qu'il a déchirés. De la petite plaie qu'il a formée, le sang continue à s'écouler dans l'intestin. Il se produit ainsi des hémorragies intestinales petites et continues dont l'importance est en raison du nombre des parasites. Si les vers sont peu nombreux et si leur hôte se trouve dans de bonnes conditions, les pertes sanguines se réparent au fur et à mesure. Dans le cas contraire, les hémorragies intestinales causent une anémie progressive (*Anémie des mineurs*), dans laquelle le nombre des globules rouges d'abord, puis la valeur globulaire sont parfois très diminués, et qui peut revêtir les allures d'une anémie grave, pernicieuse, avec tous ses caractères. Ces anémies cèdent en général à l'expulsion des vers, obtenue par l'extrait éthéré de fougère mâle ou l'acide thymique.

La présence du bothriocéphale (*Bothriocephalus latus*), ver cestode de l'intestin de l'homme, peut causer des anémies du même genre. Le bothriocéphale est un long ténia dont les œufs, expulsés avec les anneaux, se développent dans l'eau. Les larves se développent dans le corps d'un hôte intermédiaire qui est ordinairement un poisson d'eau douce (particulièrement lotte ou brochet); ce poisson, absorbé comme nourriture, cause lui-même l'infestation de l'homme. C'est pourquoi le bothriocéphale est fréquent dans les populations qui habitent à proximité des lacs et consomment beaucoup de poisson.

L'anémie causée par le bothriocéphale n'est pas constante (1). Bien des individus peuvent être porteurs de cette helminthe sans présenter de pareils symptômes. D'autres au contraire ont une anémie qui peut prendre l'allure d'une anémie grave pernicieuse. On ignore encore la pathogénie d'une pareille anémie. Elle ne peut être attribuée à des hémorragies directement causées par le parasite, comme pour l'ankylostome, car le bothriocéphale est inerme; son extrémité céphalique ne porte ni dents ni crochets. On a alors attribué l'anémie à la résorption dans le sang de substances toxiques fabriquées dans l'intestin par le parasite ou sous son influence. Quelques auteurs ont obtenu, par macération du bothriocéphale, des extraits doués d'un pouvoir hémolytique (2). On a même obtenu expérimentalement par injections d'extraits chez le chien, des abaissements globulaires assez considérables. Mais les résultats obtenus n'entraînent pas encore la conviction. On a attribué l'action toxique supposée à la désagrégation du ver, mort dans l'intestin, mais l'anémie a été vue chez des individus porteurs de vers vivants. Le mécanisme de la production de cette anémie n'est donc pas encore nettement élucidé.

La théorie toxique des anémies parasitaires a été appliquée aussi à l'ankylostomiasis, dans les cas où les hémorragies paraissent insuffisantes à expliquer l'ané-

(1) RAGOSA, *Folia hæmatologica*, XIX, 1915.

(2) Ce pouvoir hémolytique serait dû à l'oléate de soude provenant des lipoïdes du ver. Voir FAUST et TALLQVIST, *Archiv. f. exp. Path. u. Pharm.*, LVII, 1907; — SCHAUANN et TALLQVIST, *Deutsche med. Woch.*, 1898; — ROSENQVIST, *Zeitschrift f. Klin. Medizin*, XLIX, 1903; — TALLQVIST, *Zeitschrift f. Klin. medicin*, 1907; — SIMONIN, Th. Nancy, 1920. On a observé des icteres hémolytiques chez des individus porteurs d'ankylostomes (DARRÉ, *Bull. Soc. path. exotique*, 1909).



mie. Mais ici cette manière de voir repose sur des expériences de toxicité urinaire dont l'interprétation est tout à fait contestable.

En dehors de l'ankylostome et du bothriocéphale, d'autres vers intestinaux ont été accusés de produire des anémies : *Tenia solium*, *Ascaris lumbricoïdes*, *Tricocephalus*. Mais il s'agit là de faits exceptionnels dont les relations avec le parasite sont encore incertaines ou mal déterminées.

L'anguillule intestinale (*Anguillula intestinalis* ou *Rhabdonema intestinalis*) qu'on rencontre chez les individus atteints de certaines diarrhées tropicales, en particulier de la diarrhée de Cochinchine et qui du reste ne semble pas être la cause véritable de la maladie, a été accusée de produire une anémie. Il est probable que la lésion sanguine est due à une autre cause, à l'agent infectieux même qui a causé la diarrhée. Il est du reste fort possible que certaines anémies attribuées à des helminthes soient sous la dépendance d'infections connexes, sans rapports directs avec le nématode parasite ou pour lesquelles le ver n'a été qu'un porteur de germes.

#### ANÉMIES LIÉES A DES TROUBLES DE L'ÉVOLUTION ET DE LA CROISSANCE

Un certain nombre d'anémies sont liées à des troubles constitutionnels et surtout à des troubles de l'évolution et de la croissance. L'obésité ne s'accompagne généralement d'aucune modification de la composition du sang. D'après certaines observations sur les animaux, les sujets gras auraient seulement un volume de sang proportionnellement moindre que les sujets maigres. L'inactivité musculaire, l'adipose, le moindre développement du système vasculaire ont été considérés, sans preuve bien certaine, comme des causes d'anémie. Mais, parmi les anémies liées à des troubles de la constitution ou de la croissance, les plus intéressantes à considérer sont la chlorose et certaines anémies infantiles.

**La chlorose.** — Le terme de chlorose s'applique à une maladie assez bien déterminée, dont l'apparition coïncide en général avec l'âge de la puberté et qui se voit beaucoup plus souvent chez les jeunes filles que chez les jeunes gens. Elle est caractérisée extérieurement par une pâleur assez spéciale des téguments et des muqueuses, qui, dans les cas les plus intenses, peut prendre un aspect presque verdâtre et qui est due surtout à la coloration du sang. C'est là en effet la lésion sanguine fondamentale de cette maladie ; car toutes les anémies qu'on peut observer chez la jeune fille ne sont pas forcément la chlorose. A la pâleur jaune cireuse, parfois verdâtre, des téguments, s'ajoute très souvent une légère bouffissure du visage, un œdème dur, peu accentué de la peau. Du reste, ces malades ne sont généralement pas amaigris et beaucoup de chloroses typiques s'accompagnent d'un aspect exté-

rieur « florissant ». Les troubles de la menstruation, la dyspepsie, les bruits de souffle (extra-cardiaques et veineux), les troubles fonctionnels légers dans le domaine du système nerveux et de l'appareil excrétoire sont parmi les symptômes les plus fréquents.

Les recherches faites sur les modifications des échanges nutritifs dans cette maladie, les montrent en général très peu modifiés. Les lésions sanguines sont cependant constantes et souvent profondes. Le poids spécifique du sang est toujours diminué, et cette diminution repose surtout sur l'abaissement de l'hémoglobine.

Le nombre des hématies est presque toujours un peu diminué ; les chiffres intermédiaires à 3 ou 4 millions sont ceux que l'on rencontre le plus souvent. Dans bien des cas cependant, le nombre des globules rouges est voisin de la normale ou même normal. Jamais on ne voit dans la chlorose, les chiffres très bas qu'on observe dans d'autres anémies. Ces faits contrastent avec l'abaissement du taux de l'hémoglobine, constant et marqué. Il en résulte un abaissement de la valeur hémoglobique, qui est la lésion caractéristique de la chlorose comme l'ont bien montré *Duncan*, *Malassez* et *Hayem* (1). Dans les chloroses d'intensité moyenne, les plus habituelles, on trouve des chiffres de 7, 8, 9 p. 100 d'hémoglobines correspondant à des abaissments voisins de 30 p. 100. La valeur globulaire qui s'abaisse peu dans les anémies symptomatiques les plus simples, tombe ici à 18 ou 20 et peut descendre à 10 ou 12 dans les chloroses les plus intenses et dans les cas où le nombre des hématies est resté voisin de la normale.

Sur les préparations fixées et colorées, les globules rouges montrent souvent un aspect correspondant à leur faible teneur en pigment : la partie claire centrale est plus large et plus pâle. Le diamètre moyen de ces globules est un peu augmenté. On observe aussi une irrégularité de diamètre avec augmentation du nombre des éléments de taille extrême, petits et gros. Les déformations de la poikilocytose sont très fréquentes, sans être absolument constantes. Les globules polychromatophiles ne sont pas rares. Les hématies à granulations basophiles sont au contraire peu nombreuses. Enfin, on peut observer des globules rouges nucléés ; mais ils sont toujours rares, exceptionnels même et ils n'appartiennent guère à cette forme d'anémie. Le

(1) DUNCAN, *Sitz. Ak. Wien.*, LV, 1867 ; — MALASSEZ, *S. de Biologie*, 4 août 1877 et *Archives de Physiologie*, 1877 ; — HAYEM, *Du Sang et C. R. Ac. des sc.*, 1876 ; — V. NOORDEN, *Die Bleichsucht in Spect. Path.* de NOTHNAGEL, *Wien*, 1897, VIII ; — HOFMANN, *Virchow's Archiv*, CLX, 1900 ; — QUINCKE, *Virchow's Archiv*, LIV, 1872 ; — MORACZEWSKA, *Virchow's Archiv*, CXLIV, 1896.

volume des globules rouges, évalué par la sédimentation, se montre toujours diminué (1).

Les modifications des leucocytes sont peu importantes; celles qu'on a signalées paraissent être sous l'influence de maladies intercurrentes. La proportion des polynucléaires est souvent faible, surtout chez la femme, chez qui du reste, à l'état normal, les chiffres de 55 à 60 ne sont pas rares. Les globulins sont le plus souvent un peu augmentés de nombre. La coagulabilité du sang est en général un peu augmentée.

Les analyses chimiques du sang ont montré la diminution du fer, constatée depuis longtemps, confirmée par les recherches modernes et en rapport avec la diminution constante de l'hémoglobine.

Les modifications du plasma et du sérum ont donné lieu à des recherches dont les conclusions sont parfois contradictoires. Il est cependant certain qu'il n'y a pas d'hémoglobine dans le sérum; et habituellement, on n'y trouve pas non plus de pigments biliaires. Le poids spécifique du sérum est presque toujours diminué; les recherches modernes ont, à ce sujet encore, vérifié les observations anciennes de *Becquerel* et *Rodier*. Certains auteurs (2) en ont conclu que dans l'organisme du chlorotique, le volume total du plasma était augmenté, qu'il y avait ici une dilution vraie, une hydrémie. Pour eux, la diminution du nombre des globules rouges reposerait sur une dilution de sang, l'inverse de la concentration globulaire qu'on observe par exemple dans l'asystolie. Mais les lésions des hématies, leur appauvrissement en hémoglobine, nous montrent qu'il y a dans cette maladie des troubles profonds de l'hématopoïèse que ne peuvent expliquer l'hydrémie et les modifications des échanges d'eau entre le sang et les tissus.

Bien qu'on ait souvent dit le contraire, la réparation du sang dans la chlorose ne s'éloigne pas des règles générales que nous avons énoncées à propos de l'anémie post-hémorragique. C'est la néoformation cellulaire qui commence et la réparation de l'hémoglobine ne se fait qu'ensuite et plus lentement (3). Si la réparation de l'hémoglobine a paru quelquefois primitive, c'est tout simplement que dans beaucoup de cas de chlorose, le nombre des globules rouges est peu di-

(1) Ce qui paraît en rapport avec l'augmentation de diamètre (voir MARCAÑO, J. de *Phys. et de Path. gén.*, 1901).

(2) GRAWITZ, *Pathologie des Blutes*.

(3) GRAWITZ (*Path. des Blutes*) admet que la régénération des hématies et la réparation de l'hémoglobine marchent parallèlement. En observant la réparation dans des cas de chlorose où le nombre des globules est nettement diminué, il est facile de se convaincre du contraire: le nombre des globules s'élève d'abord, le chiffre de l'hémoglobine ne s'élève qu'ensuite,

minué et que la phase de néoformation passe ainsi inaperçue. La période pendant laquelle l'hémoglobine et la valeur globulaire remontent vers la normale est seulement plus apparente, plus importante que dans les autres anémies.

**Influence du fer. Pathogénie.** — La médication ferrugineuse est dans la chlorose un facteur important de la réparation et son action est frappante. Mais c'est la manière dont le fer est utilisé qui est surtout importante. La chlorose repose sur un trouble profond de la nutrition générale ; certaines chloroses peuvent guérir sans l'emploi du fer médicamenteux et avec le seul fer contenu dans les aliments. Par contre, la médication ferrugineuse, employée sans discernement, comme une médication spécifique, ne conduit qu'à des améliorations transitoires si l'état général n'a pas attiré l'attention du médecin. Dans la plupart des cas, la médication ferrugineuse, qui est nécessaire, ne donne son effet que lorsque les troubles digestifs ont disparu par une médication générale qui atteint l'ensemble des fonctions et prépare l'organisme à utiliser le fer.

Certaines chloroses légères sont faciles à guérir ; un nombre très grand récidivent, malgré des améliorations passagères. Ces chloroses durent alors pendant toute la croissance et disparaissent d'une manière définitive vers la vingtième année. D'autres, plus rares, persistent, exposent le malade aux dangers d'affections secondaires. C'est dans des cas de ce genre, assez rares, qu'on peut avoir l'occasion de faire des autopsies de chlorotiques. La rareté de ces cas explique que nous manquions encore de données précises sur l'état des tissus hémopoïétiques dans cette maladie. A ce sujet, les dosages du fer dans le foie, la rate, la moelle osseuse, etc., seraient aussi intéressants à poursuivre que l'étude des modifications tissulaires, qui jusqu'ici, du reste, a été complètement négative.

Nous n'entrerons pas ici dans la discussion des théories qui ont été émises sur la pathogénie de la chlorose (1).

La chlorose nous apparaît avant tout comme une maladie constitutionnelle, liée à un trouble de l'évolution. Ce n'est pas par hasard qu'elle se montre à l'âge de l'évolution sexuelle, avec laquelle elle a certainement les rapports les plus étroits. Les lésions du sang, qui sont les plus frappantes et nous apparaissent aussi primitives, ne sont que la conséquence des troubles généraux et ne sont certainement pas liées à une lésion primitive et isolée des tissus hématopoïétiques (2).

La distinction qui avait été faite entre la chlorose spontanée de la puberté, apparaissant au moment de l'établissement des règles, et celle des jeunes filles pubères déjà réglées, ne paraît pas fondamentale. La période critique de l'évolution sexuelle n'est pas limitée au moment de l'apparition des règles : le trouble général peut survenir avant et après.

C'est bien à tort que la déglobulisation, la destruction globulaire, a été con-

(1) On sait que *Virchow* avait voulu établir un lien de causalité entre le développement congénital insuffisant du cœur, de l'aorte et des gros vaisseaux d'une part, et la chlorose d'autre part. Mais cette manière de voir a été depuis longtemps abandonnée. Ces lésions ne peuvent s'appliquer qu'à un nombre très restreint de cas, et du reste, les lésions vasculaires ne sauraient rendre compte du trouble de l'hémopoïèse. Comme les retards de développement et les anomalies des organes génitaux, elles ne représentent qu'une des lésions de la maladie.

(2) Les dosages de fer dans le foie montrent chez les filles, au moment de la puberté, une chute qui n'existe pas chez les garçons (*Lapicque, S. de Biologie*, 22 janvier 1910).



sidérée comme la lésion sanguine de la chlorose. Celle-ci est, avant tout, un trouble de formation.

La chlorose ne saurait être considérée non plus comme un trouble de régulation des échanges entre les liquides tissulaires et le sang, comme une névrose vasomotrice. C'est un trouble plus profond, qui atteint le travail chimique des cellules et non pas seulement l'équilibre des échanges de liquide entre les tissus.

A côté de la *chlorose de la puberté* (1) il existe d'autres anémies qui rappellent la chlorose par leur évolution, par les lésions du sang portant surtout sur la valeur globulaire. Hayem (2) a cité des faits de ce genre chez des jeunes femmes bien développées, de 20 à 30 ans (*chloroses tardives*); mais il existe surtout, chez les jeunes enfants, un type d'anémie, sur lequel j'ai attiré pour la première fois l'attention avec J. Hallé et qui montre les caractères les plus typiques de la chlorose : c'est la *chlorose du jeune âge*, reposant sur un trouble de l'assimilation du fer.

**Les anémies infantiles.** — Dans le groupe des anémies, les anémies de l'enfance présentent un intérêt particulier. Les troubles de la nutrition, si fréquents chez les jeunes enfants, surviennent à un moment où l'organisme est en voie de croissance et a, par suite, des besoins très grands; d'autre part, le régime lacté auquel est soumis exclusivement le jeune organisme est déficient en fer; ainsi se trouvent réalisées plusieurs des conditions favorables à l'apparition d'une anémie. L'étude de ces anémies de l'enfance permet donc d'observer des faits qui ont une grande importance théorique et qui suggèrent des expériences d'une portée générale (3).

Dans l'organisme du jeune enfant, les tissus hématopoïétiques sont bien préparés à faire face aux besoins considérables qu'exige une croissance rapide. Les multiplications cellulaires sont nombreuses, le travail de différenciation est très actif; la moelle lymphoïde est très répandue; le tissu lymphoïde est, d'une manière générale, fort abondant. D'où aussi, des réactions vives dans des cas parfois très simples; l'apparition des cellules immatures dans le sang, globules rouges nucléés ou myélocytes, est plus facile, plus banale chez l'enfant que chez l'adulte.

Les anémies de l'enfance relèvent en somme des mêmes causes que celles de l'adulte (4). A ce sujet, il n'y a rien à dire de particulier des anémies de la seconde enfance, pendant laquelle les maladies infectieuses diverses, les maladies parasitaires, les intoxications

(1) Chlorose vraie, chlorose des jeunes filles, chlorose de l'évolution sexuelle.

(2) HAYEM, *Du Sang*, p. 728.

(3) Nous laisserons naturellement de côté l'étude clinique de ces anémies, nous attachant surtout à donner une classification basée sur l'état du sang. Beaucoup de travaux cliniques manquent absolument de données hématologiques. On ne saurait assez le répéter : on n'a pas le droit de parler d'anémie sans connaître l'état du sang.

(4) JEMMA, C. R. de l'Association de Pédiatrie, I<sup>er</sup> Congrès, octobre 1912, Paris, 1913.

donnent lieu à des anémies secondaires qui ne diffèrent pas de celles de l'adulte. Certaines maladies parasitaires, comme la leishmania, peuvent produire chez les enfants une forme particulière d'anémie avec hypertrophie de la rate; au contraire, les anémies du paludisme, de l'ankylostome, sont assez rares chez les enfants.

Ce sont les anémies du nourrisson qui doivent surtout retenir notre attention. Ici, en effet, les tares héréditaires, le régime lacté exclusif, le retentissement général des gastro-entérites, si fréquentes, les troubles de croissance du squelette, donnent aux anémies une allure un peu particulière. Il n'existe guère de formes spéciales, étroitement liées à des causes déterminées; mais on peut distinguer des anémies simples en relation avec les différentes maladies infectieuses et intoxications — une anémie à type chlorotique, — des anémies graves ou pernicieuses, — des anémies avec splénomégalie.

**Anémies simples du nourrisson.** — On n'a pas encore démontré l'existence d'une anémie congénitale de l'enfance. Les anémies infantiles peuvent apparaître dans les premiers mois de la vie; mais elles ne paraissent pas primitives. Une mère anémique ne met pas au monde un enfant déjà anémique. L'hérédité exerce son influence sur l'apparition des anémies infantiles, comme on le voit bien pour la syphilis et la tuberculose, et les différentes maladies infectieuses maternelles peuvent aussi jouer un rôle; elles ne semblent pas pourtant causer une anémie congénitale. Toutefois, d'après les analyses de fer faites chez des hérédosyphilitiques, le foie contiendrait ici beaucoup moins de fer que chez les enfants non syphilitiques nés à terme; le développement de l'anémie pourrait donc être préparé dans certains cas par une lésion héréditaire.

Dans la grande majorité des cas, l'anémie du nourrisson apparaît à la fin de la première année ou au commencement de la deuxième. Ces anémies sont caractérisées par une diminution du nombre des globules rouges, une diminution presque constante, et souvent marquée de la valeur globulaire. Le poikilocytose, l'apparition de myélocytes, de globules rouges nucléés en petit nombre, ne présentent rien de particulier. Parmi les causes les plus fréquentes de ces anémies, il faut citer: les maladies infectieuses diverses, la syphilis héréditaire, les gastro-entérites, les septicémies, les purpuras infectieux, la tuberculose, l'hérédité tuberculeuse, le rachitisme. Le paludisme, les helminthiases, existent chez les enfants, mais sont beaucoup plus rares que chez les adultes et n'occupent par suite que peu de place dans la pathogénie des anémies infantiles. Enfin, il faut noter

les anémies secondaires à une alimentation lactée exclusive trop prolongée. Ces anémies sont en général simples ; elles sont sous la dépendance, à la fois de la pauvreté du régime en fer et des troubles de la digestion et de la nutrition. La pauvreté du lait en fer n'est pas suffisante pour les produire ; elle n'est qu'une cause adjuvante et ces anémies finissent souvent fort bien sans médication ferrugineuse et avec un simple changement de régime.

**Anémie infantile à type chlorotique. Chlorose du jeune âge. —**

Parmi les anémies des jeunes enfants, il en est une qui se présente avec des caractères un peu particuliers : la pâleur est extrême et parfois verdâtre, sans confusion possible avec la pâleur d'origine vaso-motrice ; il existe une inactivité marquée pouvant aller jusqu'à la torpeur. Dans le sang, le nombre de globules rouges est normal et à peine diminué (1). L'hémoglobine, au contraire, est notablement abaissée, de sorte que la valeur globulaire est extrêmement faible. Les autres altérations du sang (poïkilocytose, lymphocytose, etc.) sont accessoires et inconstantes. Le plus souvent, la proportion des lymphocytes est élevée. La médication ferrugineuse a un effet immédiat et rapide sur l'état du sang de ces enfants ; on peut même dire qu'elle est indispensable et doit parfois être prolongée. Tandis que les anémies simples d'origine digestive, banales, cèdent facilement à un simple changement de régime, ici le trouble est plus profond et il paraît sous la dépendance d'une insuffisance de la fonction martiale. Dans les antécédents de ces enfants, on retrouve soit des maladies infectieuses diverses, soit des troubles digestifs résultant de l'alimentation lactée ; il s'agit parfois de jumeaux, d'enfants nés avant terme.

Dans le premier cas observé (2), il s'agissait d'un enfant de deux ans qui, depuis les premiers mois de la vie, avait présenté des troubles digestifs. La pâleur était verdâtre et caractéristique ; elle s'accompagnait d'un état de torpeur général. Le nombre des globules rouges était normal (4.690.000). Le chiffre de l'hémoglobine était au contraire extrêmement abaissé (5,5), de sorte que la valeur globulaire (11,7) était très inférieure à celle que l'on observe dans la plupart des chloroses de la puberté. En un mois, la médication ferrugineuse avait déjà relevé ces chiffres (9 et 18) ; au bout

(1) On trouve encore dans des traités didactiques des définitions de l'anémie reposant sur la *diminution du nombre des globules rouges* ; avec une pareille définition, il faudrait exclure les cas les plus typiques, les plus intéressants, de chlorose infantile.

(2) J. HALLÉ et J. JOLLY, *Archives de médecine des enfants*, novembre 1908.

de six mois ils atteignaient 11,5 et 23,5 et un an après ils étaient normaux (12,5 et 28,6) (1).

On a attribué cette anémie à l'insuffisance des réserves de fer hépatiques. Cette insuffisance serait, pour certains, congénitale. Le foie de l'enfant à la naissance contient, proportionnellement, un peu plus de fer que celui de l'adulte. On a considéré cette richesse en fer comme destinée à compenser l'insuffisance du fer alimentaire que l'enfant trouve dans le lait (2).

Cette réserve hépatique s'épuise graduellement et normalement, la teneur du foie de l'enfant en fer est à son minima à la fin de la première année qui correspond en général à la fin de l'allaitement. L'allaitement prolongé au delà de cette limite pourra être une cause importante d'anémie, chez un organisme prédisposé ou incapable de s'adapter à ce régime déficient. Sur ce point, les observations sur les jeunes animaux concordent avec l'expérience clinique. Le régime déficient en fer est réalisé aussi avec des aliments aussi pauvres en fer que le lait, comme le pain blanc et le riz.

Les cas de chlorose infantile guérissent en général et les autopsies sont rares (3). On connaît seulement la moindre quantité de fer qui existe chez l'enfant, sous l'influence, soit de la syphilis héréditaire, soit des différentes maladies infectieuses (4). Il n'est donc pas sûr que cette anémie repose sur une insuffisance *congénitale* du fer; il est plus probable qu'elle est acquise et repose sur un trouble de la fonction martiale du foie, déterminé à la fois par le régime lacté déficient en fer, les troubles digestifs et les maladies infectieuses diverses (5).

(1) Depuis, j'ai eu l'occasion d'observer des cas de ce genre et on en a publié de différents côtés. Voir RIST et GUILLEMOT, *Soc. méd. des hôp.*, 9 novembre 1906; — LEENHARDT, Th. Paris, 1906, et *Pratique des maladies des enfants*, III, 1910; — PETRONE, *la Pediatria*, 1904; — MORSE, *J. of the Am. med. Ass.*, 6 février 1909; — M. ACUNA, *Riv. Soc. med. Argentina*, juillet-août 1910; — FINKELSTEIN, *Berliner klin. Woch.*, 9 octobre 1911.

(2) Voir plus haut BUNGE, LAPICQUE, DASTRE, HUGOUNENQ. Cf. aussi HOFMANN, *Virchow's Archiv*, CLX. 1900.

(3) Voir HALLÉ, *C. R. Ass. interne de pédiatrie*, octobre 1912, p. 112.

(4) TRIBOULET, RIBADEAU-DUMAS et HARVIER, *S. de Biologie*, 19 mars 1910. Sous l'influence des lésions cellulaires causées par ces maladies, le foie perdrait le pouvoir de retenir le fer.

(5) La réserve de fer contenue dans les tissus de l'organisme à la naissance s'abaisse ensuite graduellement (BUNGE, LAPICQUE). Chez le lapin, le foie contient environ cinq fois plus de fer à la naissance qu'à l'âge adulte. Le même fait peut être observé chez l'homme. Le foie de l'homme adulte contient environ 0,23 de fer p. 1000 de poids frais. A la naissance, on trouve 0,25 pour les garçons, 0,27 pour les filles. De la naissance à l'âge de 1 an, cette proportion de fer hépatique subit une chute graduelle, en rapport avec la pauvreté en fer du régime lacté. La courbe remonte pendant la deuxième année avec la substitution d'un régime varié à l'alimentation lactée exclusive. Chez les filles, on observe une seconde chute de la courbe, moins marquée il est vrai, au moment de la puberté, et la teneur du foie en fer reste ensuite plus bas chez la femme, pendant toute la vie.



Chez les enfants de 2 à 15 ans, un régime insuffisant, contenant trop de lait et de pain blanc et pas assez de viande, une alimentation défectueuse, sont aussi capables de causer des anémies qui sont le plus souvent simples, mais peuvent s'accompagner d'une diminution de la valeur globulaire et cèdent à un simple changement de régime (introduction d'aliments carnés, de viande crue) (1). Chez les jeunes garçons, vers la 12<sup>e</sup> année, aux approches de la formation sexuelle, sous l'influence du surmenage, de la vie confinée, on voit quelquefois apparaître des anémies légères qui disparaissent avec la vie au grand air, une activité physique rationnelle et un régime alimentaire convenable. Enfin, aux environs de la crise sexuelle, et surtout chez la jeune fille, on voit se développer la chlorose véritable que nous avons étudiée plus haut.

On peut observer, chez l'enfant, des *anémies graves* à type pernicieux et des *anémies spléniques* ou anémies avec splénomégalie, dont nous dirons quelques mots après les avoir étudiés chez l'adulte.

### LES ANÉMIES PERNICIEUSES

On a donné le nom d'anémies pernicieuses à des anémies qui, souvent sans causes bien déterminées, s'installent insidieusement, avec des allures graves, évoluent vers une déglobulisation rapide et, avec des rémissions, aboutissent le plus souvent à la mort. Les causes en sont peu apparentes; pendant longtemps, on ne les a pas soupçonnées. L'étude de ces anémies nous montre la ressemblance de l'anémie pernicieuse de cause inconnue avec certaines anémies graves causées par des helminthes (ankylostome, botriocéphale), par les hémorragies répétées, la syphilis héréditaire, les intoxications; il est donc permis de penser que des causes diverses peuvent réaliser le syndrome de l'anémie pernicieuse.

Ici, comme dans la chlorose, avec laquelle l'anémie pernicieuse était autrefois réunie dans la catégorie des *anémies essentielles*, ce sont les lésions du sang qui sont au premier plan. Elles sont caractérisées par une diminution considérable, rapide et progressive du nombre des globules rouges, pouvant descendre au-dessous de 1 mil-

(LAPICQUE, *S. de Biologie*, 22 janvier 1910 et BAILLET, Th. Paris, 1910.) L'époque d'apparition de la chlorose des jeunes enfants et de la chlorose des jeunes filles correspond à ces deux chutes de la courbe. La première est due à l'alimentation lactée exclusive; la seconde est en rapport avec la croissance et avec l'établissement de la menstruation chez la femme.

(1) C. DE TANNENBERG, Th. Paris, 1920.

lion. L'hémoglobine baisse parallèlement, mais cet abaissement n'atteint pas des limites aussi extrêmes que le nombre des globules rouges, de sorte que dans les cas les plus accentués, la valeur globulaire est normale ou même un peu supérieure à la normale (1).

L'irrégularité de forme et de diamètre des globules rouges se voit ici comme dans la chlorose. Le diamètre moyen est augmenté d'une manière plus constante et plus accentuée que dans la chlorose. Tous les observateurs sont d'accord sur ce point ; ce diamètre peut atteindre  $8 \mu 5$  et plus. Le nombre des hématies dont la taille dépasse la moyenne (7,5) est considérablement augmenté. Cette modification persiste en général dans les périodes d'amélioration.

Le « titre hémoglobique » moyen des globules rouges (richesse en hémoglobine de la substance globulaire) est diminué (2) à cause de l'augmentation de diamètre, plus considérable que l'augmentation de la valeur globulaire. Ce fait, joint à la diminution de nombre souvent considérable (3) à l'augmentation du diamètre moyen, à l'apparition de globules rouges nucléés de grande taille, a permis quelquefois de comparer le sang de l'anémie pernicieuse à celui des Vertébrés inférieurs et à celui des embryons de mammifères. Ce sont là cependant des comparaisons superficielles auxquelles il ne faut pas attacher trop d'importance ; car, en réalité, l'aspect du sang est assez différent.

Les globules rouges nucléés qu'on voit ici dans le sang répondent aux différents types que nous avons étudiés : les uns, les plus nombreux, sont les petites cellules habituelles (normoblastes) riches en hémoglobine, prenant vivement l'éosine et surtout l'orange et dont le noyau, vivement coloré, souvent pycnotique, est unique et arrondi et parfois bourgeonnant, en forme de trèfle ou de rosace. D'autres sont plus volumineux ; leur corps protoplasmique prend, dans les doubles colorations, une teinte intermédiaire à celle de la couleur nucléaire et de la couleur plasmatique (polychromasie). Le noyau, parfois petit, arrondi et vivement coloré comme celui des normoblastes, est le plus souvent grand, moins riche en chromatine et montre, sur les préparations bien fixées, un réseau bien formé. Ces grandes cellules

(1) Pendant les périodes d'amélioration, on a pu voir, dans certains cas, le nombre des globules rouges s'élever et rester dans les limites où on le trouve au cours des anémies simples : la valeur globulaire restait normale. Ce sont ces faits, si différents de ceux que nous avons observés dans la chlorose qui permettent de voir, entre les différentes anémies, plus que des différences de degré.

(2) MALASSEZ, *Exposé de Titres*.

(3) Elle peut descendre à 500.000 et au-dessous (voir AUBERTIN, Th. Paris, 1905). Dans une ancienne observation de LÉPINE (*S. méd. des H.* 14 juillet 1876), le nombre des globules rouges était, la veille de la mort, de 378.750.

répondent aux *mégalo blastes* ; elles correspondent à des hématies nucléées immatures ; ce sont des stades d'évolution qu'on rencontre dans les organes hématopoïétiques. La diversité de ces formes immatures est seulement un peu plus grande que dans le sang embryonnaire et dans les tissus hématopoïétiques. Parfois le noyau est en pycnose ; on a observé quelquefois des figures de mitose (1). Les formes intermédiaires entre les deux types de globules rouges nucléés existent dans le sang de l'anémie pernicieuse comme dans les tissus. Les formes immatures, les mégalo blastes sont, en général, peu nombreuses ; elles ne sont, du reste, pas absolument caractéristiques des anémies graves ; chez l'enfant, elles peuvent apparaître dans les anémies symptomatiques banales, en très petit nombre il est vrai. Chez l'adulte, on ne les voit ni dans la chlorose ni dans les anémies simples. Dans le sang de l'anémie pernicieuse, on peut observer des hématies portant des restes nucléaires chromatiques.

La résistance des globules rouges aux solutions hypotoniques est en général diminuée (2).

Les leucocytes, dans les anémies graves, peuvent être diminués de nombre ; la proportion des lymphocytes peut-être augmentée. Parfois, au contraire, dans les cas d'infections surajoutées, on voit apparaître une leucocytose polynucléaire, qui a été signalée même en dehors de toute complication, au moment des améliorations. Il s'agirait là d'une sorte de phénomène critique, ressemblant à la leucocytose post-hémorragique et exprimant l'apport des tissus rénovateurs du sang. Cette leucocytose critique accompagne souvent une poussée de globules rouges nucléés et l'apparition de quelques myélocytes.

Le nombre des globulins est assez variable ; lorsqu'il est diminué, le fait paraît en rapport avec la diminution de l'aptitude du sang à coaguler et parfois avec l'absence de rétractilité du caillot (3).

Les altérations du plasma et du sérum sont moins frappantes et moins bien connues. Il est probable que le volume total du sang est diminué, mais on n'a fait à ce sujet que des hypothèses. La diminution du poids spécifique du sang est constante ; elle est en rapport avec l'abaissement considérable du nombre des globules et du chiffre de l'hémoglobine.

La densité du sérum est également diminuée, ce qui est en rapport avec la diminution des albuminoïdes du plasma. Cette diminution

(1) ASKANAZY, *Zeitschrift f. Klin. medicin*, XXIII, 1893 ; — PARVU et FOUQUIAU, *Archives des maladies du cœur*, 1912.

(2) WEISSENACH, Th. Paris, 1915.

(3) HAYEM, *Du Sang*, p. 793 et *Gaz. des hôpitaux*, 1907 ; — AUBERTIN, Th. Paris, 1905.

est toutefois moindre que dans certaines anémies graves symptomatiques, par exemple celle du cancer. Dans le sérum, on a parfois signalé l'existence de pigments biliaires ; ils indiqueraient l'existence de destructions globulaires (1).

### Lésions des organes hématopoiétiques dans les anémies graves.

— La présence de gros globules rouges nucléés dans le sang a été considérée pendant longtemps comme caractéristique des anémies pernicieuses. Dans un certain nombre d'autopsies, la moelle diaphysaire a été trouvée rouge, lymphoïde et riche en mégaloblastes. Partant de ces observations, *Ehrlich* et ses élèves ont voulu faire de l'anémie pernicieuse une conséquence de ces altérations de la moelle osseuse qui, au lieu de fabriquer des globules rouges nucléés normaux, fabriquerait des mégaloblastes, c'est-à-dire des types cellulaires inachevés ou monstrueux, incapables d'aboutir à la formation de véritables hématies. Mais on n'a pas tardé à observer des faits dans lesquels les diaphyses ne contenaient que de la moelle adipeuse (2). On a alors décrit deux catégories d'anémies pernicieuses : les unes avec réaction médullaire, les autres sans réaction médullaire (3). Une pareille manière de voir ne peut être conservée aujourd'hui : elle s'appuie sur cette conception fausse que l'état morphologique du sang est l'image de l'état morphologique de la moelle diaphysaire. Assurément, le tissu de la moelle osseuse est chez l'homme et la plupart des mammifères le véritable tissu hématopoiétique ; mais sa distribution n'est pas uniforme et homogène ; de plus, c'est tout autant le fonctionnement de la moelle que sa composition qu'il importe de considérer. Une division des anémies pernicieuses basée sur l'état de la moelle est forcément schématique et sujette à trop d'exceptions.

Les modifications observées dans la moelle osseuse diaphysaire sont donc assez variables. Parfois, la moelle est adipeuse ; dans d'autres cas, on l'a trouvée rouge, riche en cellules lymphoïdes ; les

(1) CHAUFFARD et LOEDERICH, *Revue de méd.*, 1905 ; — SYLLABA, *Archives gén. de méd.*, 1904. Voir aussi plus loin : Ictères hémolytiques.

(2) CHAUFFARD, *S. méd. des hôp.*, 25 mars 1904 ; — CAUSSADE et SCHOEFFER, *S. méd. des hôp.*, 29 mai 1908 ; — BLUMENTHAL, *Deutsches Archiv f. klin. Medizin*, XC, 1907, et *Archives des maladies du cœur*, 1908 ; — ENGEL, *Zeitschrift f. klin. Medizin*, XL, 1900. Dans l'observation ancienne de LÉPINE déjà citée, la moelle du sternum et des corps vertébraux était pâle et un peu gélatineuse. Cf. aussi GULLAND et GOODALL, *J. of Pathology and Bact.*, X, 1905 ; — BABONNEIX et PAISSEAU, *Archives des maladies du cœur*, 1910.

(3) Les anémies « plastiques » et « aplastiques ». La moelle osseuse a été trouvée quelquefois en activité alors que la formule sanguine était d'apparence aplastique (WIDAL, ABRAMI et BRULÉ, *S. méd. des H.*, 13 décembre 1907).



foyers de globules rouges nucléés sont alors nombreux, comme chez les animaux saignés; dans ces foyers existent naturellement des mégalo blastes, comme à l'état normal chez les enfants et les jeunes mammifères et comme à la suite des hémorragies répétées. Il ne faut donc pas parler de dégénérescence mégalo blastique. La multiplication cellulaire porte aussi sur les myélocytes, mais d'une manière moins frappante. On a signalé la diminution des mégacaryocytes. Dans des cas beaucoup plus rares, l'hyperplasie de la moelle est constituée surtout par des foyers de cellules lymphoïdes non granuleuses, myéloblastes ou cellules lymphoïdes germinales. Cette modification n'a rien de spécifique; on la voit, par exemple, chez les enfants, dans des cas d'anémie symptomatique secondaire à la syphilis héréditaire. Chez l'adulte, elle est relativement rare. Ces cas se relient peut-être à certaines formes de leucémie aiguë (1).

Dans la plupart des autopsies d'anémies graves chroniques, à type pernicieux, la rate est de volume normal ou souvent diminué. Sa consistance est augmentée, elle présente un certain degré de sclérose. Bien qu'on y ait parfois signalé des foyers myéloïdes, le tissu lymphoïde est plutôt en général peu abondant; les corpuscules sont peu développés. Dans la pulpe, on trouve du pigment sanguin présentant les réactions du fer; il se trouve en général inclus dans le protoplasma de grosses cellules conjonctives ou lymphoïdes. Dans des cas plus rares, la sclérose est notable, la rate paraît atrophiée et le pigment sanguin est alors peu abondant; il est probable que cet état correspond simplement à des lésions plus avancées.

Les autres organes lymphoïdes, ganglions lymphatiques, plaques de Peyer, amygdales, ne présentent en général que peu de modifications. On peut observer dans les ganglions, du pigment sanguin; on y a signalé des foyers de tissu myéloïde qui sont, du reste, extrêmement rares (2).

**Lésions viscérales.** — Les lésions viscérales qu'on peut observer au cours des autopsies d'anémies pernicieuses n'ont rien de caractéristique. Certaines d'entre elles peuvent tenir à la cause générale de la maladie, comme les lésions d'origine syphilitique qu'on peut voir dans le foie, les os, etc.; d'autres paraissent être des lésions dégénératives secondaires à l'anémie.

A côté de la pâleur générale des organes, il faut signaler les petites hémorragies qu'on peut rencontrer en différents points, au niveau des muqueuses et des

(1) Pour ELLERMANN (*R. B. de Copenhague*, 15 février 1920), ces grosses cellules lymphoïdes indifférentes seraient toutes destinées à former des globules rouges; ce serait des érythrogonies, distinctes des myélocytes par la forme de leur mitose.

(2) Certains auteurs en auraient trouvé aussi dans les espaces portes du foie. Voir MEYER et HEINEKE, *Deutsches Archiv f. klin. med.*, LXXXVIII, 1907.

séreuses. Le tissu adipeux n'est pas très atrophié, la peau présente souvent un léger degré d'œdème; l'amaigrissement est en général modéré de même que l'atrophie des muscles. On a signalé au niveau du cœur, l'adipose, la dégénérescence granulo-graisseuse des fibres striées en différents points de l'appareil circulatoire, des hémorragies; mais les lésions les plus importantes ont été rencontrées au niveau du foie et du tube digestif.

On peut voir dans le foie des hémorragies, de la stéatose, des foyers de nécrose centro-lobulaire. On y a observé surtout la *sidérose*, la surcharge ferrugineuse, qui est presque constante. Les cellules hépatiques apparaissent au microscope chargées de pigment ferrique. Ce pigment provient des globules rouges détruits et le phénomène n'est que l'exagération d'une fonction normale. Mais, tandis que le foie d'un homme sain ne contient guère que 0 gr. 10 à 0 gr. 20 de fer pour 1000 grammes d'organe frais, on trouve, dans l'anémie pernicieuse, jusqu'à 1 et 2 grammes (1). Cette accumulation de fer existe aussi dans la rate. Il arrive au foie secondairement. On ignore encore comment ce fer arrive au foie. La portion non ferrugineuse de la molécule d'hémoglobine est éliminée sous forme de pigments biliaires.

Les lésions du tissu conjonctif ont aussi attiré beaucoup l'attention. On a souvent signalé l'atrophie de la muqueuse de l'estomac et de l'intestin avec amincissement de la sous-muqueuse, sorte de sclérose de la paroi du tube digestif conduisant à l'atrophie des glandes. Cependant, si les lésions de la muqueuse stomacale sont fréquentes (lésions atrophiques et inflammatoires), celles de la muqueuse intestinale manquent souvent (2).

**Evolution. Formes cliniques.** — La plupart des cas d'anémie pernicieuse répondent à la description que nous avons donnée. A la diminution considérable du nombre des globules rouges et à l'augmentation de la valeur globulaire et du diamètre moyen s'ajoutent la présence de globules rouges nucléés et la polychromatophilie. Les globulins sont augmentés de nombre et la rétraction du caillot est normale. La maladie évolue en général assez lentement, avec des rémissions mais le plus souvent elle se termine par la mort et la guérison est exceptionnelle. A côté de ces cas, on en observe parfois d'autres, beaucoup moins fréquents, dans lesquels on n'observe dans le sang ni globules rouges nucléés, ni myélocytes, ni polychromatophilie, ni poikilocytose. Le nombre des leucocytes est diminué, la proportion des lymphocytes augmentée; le nombre des globulins est diminué et le caillot ne se rétracte ordinairement pas. Ces formes plus rares, à évolution plus rapide et plus grave ont été considérées comme des anémies sans réaction médullaire. A l'autopsie, la moelle diaphysaire a été plus souvent trouvée adipeuse. Dans certains cas cependant, on l'a vue rouge (3). De plus, dans les formes sans réaction, on n'a presque jamais examiné la moelle des os spongieux et en particulier celle des corps vertébraux. La distinction d'une forme spéciale d'anémie pernicieuse, dont les caractères du sang reposeraient sur une insuffisance de la réparation médullaire n'est donc pas complètement justifiée. C'est dans ces formes sans

(1) QUINCKE, *Centralblatt f. d. med. Wiss.*, XLVII, 1877, et *Deutsches Archiv f. klin. Med.*, 1877, 1880, 1883.

STÜHLEN, *Deutsches Archiv f. klin. Medizin*, LIV, 1895.

(2) FABER et BLOCH, *Zeitschrift f. klin. Medizin*, XL, 1900, et *Arch. f. Verdauungskr.*, X, 1903.

(3) GRAWITZ, l. c. WIDAL, ABRAMI et BRULÉ, *S. méd. des Hôp.*, 13 décembre 1907.

globules rouges nucléés dans le sang que, dans quelques cas, on a trouvé dans la moelle adipeuse, diaphysaire, des foyers disséminés de myéloblastes.

**Étiologie. Pathogénie.** — Il semble aujourd'hui démontré que des parasites déterminés comme l'ankylostome et le botriocéphale peuvent produire des anémies pernicieuses. Dans les cas où ces parasites ne sont pas en cause, on trouve le plus souvent : des troubles digestifs, des hémorragies, des intoxications chroniques, des infections diverses, la syphilis, la grossesse et l'accouchement (1). Bien souvent cependant, on ne trouve aucune cause pathologique, au moins dans la période qui a précédé immédiatement l'apparition de l'anémie.

Mais la grossesse, le surmenage, les hémorragies ne semblent que des causes occasionnelles; ces causes ne rendent pas compte de l'allure grave, progressive et souvent mortelle de la maladie. Pour expliquer le mécanisme de cette anémie, deux théories ont été surtout invoquées :

1° L'anémie est la conséquence directe d'une altération particulière de la moelle osseuse qui précède l'anémie. C'est la théorie de *Ehrlich* qui considère le grand nombre des mégalo-blastes présents dans la moelle comme une altération pathologique profonde. En réalité, il s'agit d'un simple trouble de l'évolution normale : les stades jeunes des globules rouges, les formes immatures, sont simplement très nombreuses. Cette moelle riche en mégalo-blastes n'est pas différente de celle qu'on voit chez les jeunes animaux; elle exprime l'effort réparateur. C'est une modification vraisemblablement secondaire et non primitive; la réaction est du reste d'intensité variable et peut manquer; elle peut, par contre, se rencontrer à l'état normal, ébauchée. La distribution est irrégulière; elle peut n'affecter que certains territoires, certains os.

Il est des cas cependant où les altérations de la moelle rencontrées à l'autopsie, semblent primitives : c'est lorsque l'anémie est secondaire à des tumeurs osseuses; mais dans ces cas, d'une part, la réaction de la moelle se manifeste surtout par la multiplication des myélocytes et des leucocytes; d'autre part, l'anémie ressemble ici beaucoup plus aux anémies symptomatiques banales qu'à l'anémie pernicieuse. C'est ce qu'on voit dans les anémies consécutives aux cancers secondaires de la moelle, aux sarcomes des os, à l'ostéomyélite. Il est possible aussi que les lésions osseuses et médullaires, dans la syphilis tertiaire, puissent avoir secondairement leur effet sur le sang et entrer pour une part dans la production de l'anémie (2).

2° L'idée qui a prévalu dans ces dernières années, c'est que la lésion primitive était une destruction globulaire. La présence de pigment sanguin abondant dans le foie et dans la rate semblait justifier cette hypothèse qui cadre bien aussi avec l'existence d'anémies graves pouvant accompagner certains ictères d'origine hém-

(1) Vers la fin de la vie intra-utérine, le foie du fœtus s'enrichit en fer. Ce fer provient de l'organisme maternel. Il est probablement introduit par une alimentation plus abondante. Cependant, d'après les recherches de CHARRIN et LEVADITI, chez le cobaye (*J. de Phys.*, I, 1899) il pourrait y avoir appauvrissement des réserves de fer de la mère.

(2) AUBERTIN (*Semaine médicale*, 15 juillet 1908), aurait constaté, dans certains cas d'anémie pernicieuse, une proportion très faible de globules rouges nucléés dans la moelle osseuse, comme s'il y avait eu ici un affaiblissement progressif de la fabrication des hématies. Des faits pareils ont été observés à la suite des hémorragies répétées (voir BLUMENTHAL et MORAWITZ, *Deutsches Archiv f. klin. Medicin*, XCII, 1908). Certains auteurs soutiennent encore que l'anémie pernicieuse repose sur une lésion primitive et spécifique de la moelle osseuse (NÆGELI, *Archiv f. Klin. medicin*, CXXIV, 1918).



lytique. La cause de cette destruction globulaire a été cherchée dans une intoxication. Ne trouvant pas, dans la majorité des cas, de poison exogène capable d'expliquer les faits, on a attribué à l'organisme lui-même la fabrication du poison hémolytique; on y a vu une auto-intoxication d'origine intestinale. Les lésions trouvées à l'autopsie, au niveau de la muqueuse du tube digestif, avaient attiré l'attention depuis longtemps; on avait cru d'abord pouvoir attribuer l'anémie à un trouble de la nutrition, à un trouble de l'assimilation. Mais ces fonctions ne semblent pourtant pas être troublées dans l'anémie pernicieuse. La théorie de l'infection intestinale n'a pas eu plus de succès et c'est celle de l'auto-intoxication qui a prévalu. Mais il n'existe guère de faits précis en faveur de cette théorie. On a constaté une diminution de l'acide chlorhydrique libre dans l'estomac: cette diminution faciliterait la pullulation des saprophytes d'où la naissance de toxalbumines provenant d'albuminoïdes insuffisamment transformées. Mais il s'agit là d'une hypothèse qui n'a pas été soumise à un contrôle expérimental précis. Les substances hémolytiques qu'on a retirées des fèces existent aussi chez les individus sains; leur passage dans le sérum n'a été que rarement prouvé (1). Du reste, l'hypoacidité gastrique existe bien souvent sans anémie; elle paraît donc impuissante à expliquer celle-ci et la théorie de l'auto-intoxication reste encore une hypothèse pathogénique intéressante mais non démontrée.

La résistance des globules rouges aux solutions hypotoniques est en général diminuée. Cette fragilité globulaire, du reste moindre que dans les ictères hémolytiques est en rapport avec les poussées de déglobulisation; elle s'atténue dans les périodes d'amélioration (2). Dans certains cas, le sérum possède un pouvoir isohémolytique (3). Mais ces modifications, qui apportent à l'examen du pronostic des indications intéressantes, ne sont pas encore capables d'éclairer la pathogénie de la maladie.

Dans les cas les plus habituels, la maladie a un caractère chronique et progressif; elle peut aboutir à la mort en quelques mois; elle peut aussi guérir; elle peut enfin, après des améliorations passagères, récidiver. On attribue en général un pronostic favorable à la présence de globules rouges nucléés et de myélocytes, considérée comme un signe de régénération, et un pronostic défavorable aux cas contraires. Mais il ne faut pas voir là une règle; car, à côté des observations où les globules rouges nucléés ont disparu dans les jours précédant la mort, il en est d'autres où les globules nucléés sont apparus en grand nombre à la période terminale.

Presque tous les cas qui guérissent montrent dans le sang les signes d'un effort réparateur (4); mais la présence des globules rouges nucléés et des myélocytes dans le sang n'annonce pas forcément la guérison. Le nombre absolu des hématies paraît secondaire dans le pronostic; on a vu guérir des malades présentant des abaissements considérables (5).

(1) Voir cependant TIXIER, *Semaine méd.*, 1907. et TH. PARIS, 1907. De la muqueuse digestive, on a extrait des lipoïdes hémolytiques, mais ces extraits hémolytiques peuvent être obtenus en dehors de l'anémie pernicieuse. Cf. aussi ROQUE, CHALIER et NOVÉ JOSSEBRAND, *J. de Phys. et de Path. gén.*, XV, 1913.

(2) WEISSENBAUGH, Th. Paris, 1915.

(3) WEISSENBAUGH, l. c. La présence d'isosensibilisatrice est plus fréquente. On ne constate jamais l'existence d'autolysines.

(4) COURMONT et ANDRÉ, *J. de Physiologie*, 1903.

(5) Voir AUBERTIN, l. c. Les moyens dont nous disposons pour lutter contre l'anémie pernicieuse sont très limités. L'administration du fer est sans effet; la transfusion si



On a observé, quelquefois, chez les animaux domestiques, des modifications du sang rappelant celles des anémies pernicieuses de l'homme. On connaît en particulier chez le cheval une maladie infectieuse inoculable qui s'accompagne d'un abaissement considérable du nombre des globules rouges et de l'hémoglobine, de lymphocytose, et parfois de l'apparition d'hématies nucléées (1). Certaines formes de la leucose des poules se rapprochent de l'anémie pernicieuse (2).

**Anémies graves à type perniciox chez l'enfant.** — L'anémie perniciox a été observée surtout chez les adultes et les gens âgés. Elle existe aussi chez les enfants, bien que plus rarement. On l'a même vue chez des nourrissons. Dans certains cas, on a pu mettre en cause la syphilis héréditaire (3), dans d'autres, des septicémies diverses (4). Comme chez l'adulte, la pathogénie de ces anémies est mal connue. Dans beaucoup de cas, les lésions hémolytiques caractérisées par la présence du pigment ferrique dans la rate et le foie, n'étaient pas probantes. La variabilité des lésions trouvées dans la moelle diaphysaire aux autopsies, ne permet pas de faire dépendre ces anémies d'un état anatomique spécial de ce tissu.

Les anémies graves dues à des parasites intestinaux, *ankylostome*, *botriocéphale*, sont très rarement observées chez les jeunes enfants. Il en est de même des anémies dues à des intoxications par des poisons du sang. L'enfant est beaucoup moins que l'adulte, exposé aux intoxications professionnelles et accidentelles. Dans les gastro-entérites, on a montré le passage dans le sang de substances hémolysantes qui seraient fabriquées dans le tube digestif. Mais ces faits ne permettent pas d'expliquer la production de l'anémie perniciox, car les anémies banales consécutives aux gastro-entérites des jeunes enfants prennent assez rarement le type perniciox.

**Anémies spléniques.** — A propos de la leucémie, nous étudierons dans le chapitre suivant des anémies accompagnées d'hypertrophie de la rate, qui, dans certains cas, ressemblent à des formes atténuées de leucémie (anémies avec myélémie) et qui, dans d'autres, sont surtout frappantes par l'apparition de globules rouges nucléés en grand nombre dans le sang.

utile après les hémorragies, est ici souvent sans grand effet. Le traitement opothérapique par les extraits de moelle vertébrale de veau doit être essayé; il est quelquefois suivi d'amélioration.

(1) SEYDERHELM, *Ziegler's Beiträge*, LVIII, 1914.

(2) ELLERMAN, *S. de Biologie*, 2 juin 1921.

(3) SEVESTRE, Th. Paris, 1912.

(4) TIXIER, *Assoc. internat. de pédiatrie*, 1912, C. R., p. 38, et RIBADEAU-DUMAS, *id.*, p. 128. Cf. aussi BABONNEIX et PAISSEAU, *Archives des maladies du cœur*, 1910.

Chez l'enfant, la fréquence de l'hypertrophie splénique dans les anémies symptomatiques, surtout dans celles qui accompagnent le rachitisme, la syphilis héréditaire et les infections acquises, la facilité avec laquelle apparaissent dans le sang de l'enfant des myélocytes et des globules rouges nucléés, enlèvent à ces divers symptômes une partie de la valeur qu'ils ont chez l'adulte. Il est donc bon de ne pas attacher au syndrome de l'anémie splénique infantile une valeur trop grande. Le terme d'anémie splénique, que l'usage a fait prévaloir, ne signifie nullement que l'anémie est sous la dépendance des lésions de la rate, dans laquelle on ne rencontre, du reste, pas toujours les signes d'une destruction globulaire abondante.

Parmi les anémies spléniques de l'enfance, il faut réserver cependant une place spéciale à l'anémie splénique décrite par *Jaksch* et par *Luzet* (1). Cette anémie est caractérisée par une diminution importante du nombre des hématies et de la valeur globulaire, l'apparition de globules rouges nucléés et l'augmentation considérable du nombre des globules blancs, formés surtout de lymphocytes. On peut voir aussi quelques myélocytes. Dans bien des cas typiques, on ne trouve, dans les antécédents de ces malades ni syphilis ni rachitisme. On ne constate pas l'existence de lymphomes viscéraux à l'autopsie. Peut-être, parmi les cas décrits, existe-t-il des faits permettant de rattacher cette affection à la leucémie. Ce qui distingue cette anémie des anémies banales de l'enfance avec hypertrophie de la rate, c'est sa gravité et le grand nombre des globules rouges nucléés apparus dans le sang.

### LES ÉTATS HÉMOLYTIQUES

La destruction exagérée d'hématies dans l'organisme, par des substances toxiques par exemple, peut conduire à l'établissement d'anémies. Mais souvent, la lésion du globule rouge se traduit aussi par d'autres symptômes : ictère, hémoglobinurie, surcharge pigmentaire, qui dépendent de la destruction des hématies et de leur plus grande fragilité. L'aspect différent que revêtent, suivant les cas, ces états hémolytiques est en rapport avec des causes multiples, mais surtout probablement avec le degré d'intensité et de brusquerie de la destruction globulaire ; les grandes destructions seules peuvent donner l'hémoglobinurie, les petites destructions donnent seulement l'ictère, les petites destructions lentes et accumulées étant capables

(1) JAKSCH (R. v.), *Zeitschrift f. klin. Medicin*, XXIII, 1893 ; — LUZET, Th. Paris, 1891. V, aussi TIXIER, *Archives des maladies du cœur*, 1911, et ch. XVII,

de produire la surcharge pigmentaire. Quant à l'anémie, elle ne dépend pas seulement de la destruction, mais aussi de la capacité de régénération de l'organisme, de l'état des tissus hématopoïétiques. C'est ce qui nous explique qu'elle soit si différente dans des états cliniques très voisins, et que par exemple elle soit minime dans les ictères hémolytiques congénitaux alors qu'elle est souvent d'une intensité extrême dans les ictères hémolytiques acquis.

**Hémoglobinuries. Hémoglobinuries paroxystiques.** — Nous avons déjà parlé des hémoglobinuries à propos des anémies causées par les poisons du sang. Ces hémoglobinuries sont dues à la destruction de globules rouges dans le sang et à l'élimination par les urines de l'hémoglobine mise en liberté dans le plasma. On retrouve, dans le sérum et dans les urines, l'hémoglobine, souvent à l'état de méthémoglobine, facile à reconnaître par l'examen spectroscopique. Ces hémoglobinuries peuvent être causées par tous les poisons du sang : hydrogène arsenié et sulfuré, acide pyrogallique, acide phénique, phosphore, chlorate de potasse, champignons vénéneux, etc. Elles peuvent être réalisées aussi, expérimentalement, par l'injection d'eau distillée dans les veines, de sérums toxiques et hétérogènes. L'hémoglobinurie peut être observée aussi dans certaines infections graves : ictère grave, typhus, variole, malaria (fièvre bilieuse hémoglobinurique), etc. L'hémoglobinurie doit être distinguée des fausses hémoglobinuries, des hémoglobinuries d'origine urinaire, qui sont en somme, de véritables hématuries, c'est-à-dire des hémorragies rénales, suivies de la destruction secondaire des globules rouges dans la vessie même. L'urine, qui, souvent, conserve les globules rouges, peut les hémolyser au contraire, soit à cause de sa faible concentration, soit par l'action globulicide de certaines substances qu'elle contient.

L'hémoglobinurie vraie, c'est-à-dire le passage de l'hémoglobine en nature dans les urines, à travers les reins, suppose la destruction préalable d'un certain nombre de globules dans le sang même et la mise en liberté du pigment sanguin dans le sérum (hémoglobinémie). Chez un chien de poids moyen (12 à 15 kilog.), on peut obtenir de l'hémoglobinurie en quelques minutes par une injection intra-veineuse d'eau distillée de 200 à 500 grammes et chez le lapin, par une injection de 5 à 10 centimètres cubes (1).

Pour voir apparaître l'hémoglobine dans les urines, il faut une

(1) J. CAMUS, Th. Paris, 1903.

destruction brusque et assez considérable de globules. D'après les expériences de *J. Camus*, chez le chien, cette destruction correspond en moyenne à 1 cc. 5 de sang par kilogramme d'animal et à environ 1/60 de la masse totale du sang. Si l'on rapporte ces chiffres à l'homme, on voit que chez un homme de 65 kilogs, la quantité d'hématies détruites nécessaire pour donner de l'hémoglobinurie correspond à environ 85 cc. de sang.

Comme le montre l'étude du rein, soit chez les animaux, soit chez l'homme, dans les autopsies des malades morts au cours d'hémoglobinuries paroxystiques, l'élimination de l'hémoglobine se fait au niveau de l'épithélium des tubes contournés.

Dans quelques cas, certains auteurs n'ont pas trouvé d'hémoglobine libre dans le plasma. Ils ont alors supposé que les globules étaient détruits dans le rein; mais cette hypothèse est aujourd'hui abandonnée.

Pour expliquer ces faits, d'autres auteurs ont admis l'existence d'une hémoglobinurie d'origine musculaire comparable à l'hémoglobinurie paroxystique spontanée du cheval dans laquelle les lésions musculaires paraissent constantes. En réalité, il semble aujourd'hui prouvé que dans les cas où l'hémoglobinémie n'a pas été décelée, c'est que la prise de sang a été faite d'une façon trop tardive. Différents auteurs, et en particulier, *Widal* et *Abrami* (1) ont montré que le stade d'hémoglobinémie est seulement fugace et a déjà disparu quand les urines chargées d'hémoglobine sont émises.

Chez l'homme, à côté des hémoglobinuries apparues à l'occasion d'une cause pathologique déterminée (infections et surtout intoxications), on observe des hémoglobinuries qui surviennent sous forme de crises, chez des sujets prédisposés, sans autre cause apparente qu'un refroidissement. C'est la maladie qu'on décrit sous le nom d'*hémoglobinurie paroxystique a frigore*. Dans les antécédents de ces malades, on retrouve très souvent la syphilis héréditaire et parfois le paludisme. La cause occasionnelle des crises est presque toujours le refroidissement.

Le sang, à la suite des accès, subit des modifications. Le nombre des globules rouges s'abaisse rapidement au moment même où l'hémoglobinurie apparaît. La diminution de l'hémoglobine n'est pas toujours parallèle à la chute globulaire, elle serait plus grande (2). Il faut donc supposer que les globules qui restent sont un peu plus pauvres en hémoglobine; à côté des globules détruits, peut-être en

(1) WIDAL, ABRAMI et BRISSAUD, *S. de Biologie*, 1913.

(2) VAQUEZ et MARGANO, *Arch. de méd. exp.*, 1896.



est-il qui perdent une partie de leur hémoglobine (1). Le diamètre moyen n'est pas sensiblement modifié ; on peut remarquer seulement après la crise, une augmentation des éléments de dimensions extrêmes. On a signalé, parfois, à ce moment, la présence de globules rouges nucléés, d'hématies granuleuses et polychromatophiles, signes de régénération.

La diminution de la résistance globulaire semble un phénomène secondaire et contingent dans ces crises d'hémoglobinurie qui sont dues avant tout à des modifications de l'équilibre du plasma. Pendant la crise, la résistance globulaire est naturellement fortement diminuée ; après la crise, au contraire, elle est assez fréquemment augmentée ; dans l'intervalle des crises, elle est normale.

Au cours de la crise, le nombre des leucocytes est souvent diminué d'une manière considérable, et la proportion des polynucléaires par rapport aux lymphocytes est très fortement abaissée ; ils sont beaucoup moins nombreux que les lymphocytes (2). Le fait n'est pas dû à une leucolyse, mais à un trouble momentané de la répartition des leucocytes dans l'arbre circulatoire, les polynucléaires étant retenus dans le sang profond.

La coagulabilité du sang est augmentée, mais le caillot se redissout parfois rapidement. Il est presque toujours irrétractile.

L'hémoglobinurie peut être mise en évidence de différentes façons, dans le sérum et dans le plasma. Le sang, recueilli avec soin au moment de la crise, laisse en se coagulant, transsuder un sérum rouge. Lorsqu'il a été mélangé avec un liquide anticoagulant, on observe, après centrifugation ou sédimentation, une teinte fortement rosée du liquide qui surnage au-dessus du culot de globules (3).

L'hémoglobinurie paroxystique peut se voir chez des individus qui ne présentent dans leurs antécédents aucune tare pathologique spéciale ; on trouve très souvent la syphilis, parfois encore, des maladies chroniques comme le paludisme. Les fatigues de toutes sortes sont des causes prédisposantes et le refroidissement est la cause occasionnelle la plus fréquente des accès. On peut, chez tous les

(1) Cette hypothèse n'est pas satisfaisante. Il est possible qu'une partie de l'hémoglobine libérée provienne de réserves d'hématies situées dans des territoires vasculaires où le sang ne circule pas (pulpe splénique, moelle osseuse, etc.). Beaucoup d'auteurs auraient constaté dans le sang, au moment des crises, des déformations des globules rouges et des altérations, indice de destructions incomplètes. Mais ces altérations ne se voient pas en général sur les préparations bien fixées.

(2) WIDAL, ABRAMI et BRISAUD, *Presse médicale*, 1920.

(3) WIDAL et ROSTAINE, *S. de Biologie*, 18 février 1905.

malades, reproduire à volonté la crise par le refroidissement général ou local, et par exemple, en trempant leurs mains dans l'eau froide.

On a attribué autrefois la crise d'hémoglobinurie paroxystique à une susceptibilité primitive des globules rouges, à une diminution de résistance des hématies dont la dissolution serait ensuite occasionnée par le froid.

L'influence du froid a été démontrée par l'observation clinique ; le refroidissement général provoque les crises ; l'action locale du froid sur le sang provoque la destruction d'un certain nombre de globules rouges. Dans le sang d'un doigt lié à la base et plongé dans l'eau froide, on provoque l'hémoglobinémie (1). Mais l'explication de cette expérience célèbre n'est pas aussi simple qu'elle pourrait le paraître de prime abord. *Ehrlich* lui-même, après l'avoir expliquée simplement par l'action directe du froid sur des globules plus altérables, est arrivé à admettre une action indirecte par suite de l'apparition de substances hémolysantes sous l'influence du froid. On a donc été conduit à chercher des *substances hémolysantes* apparues chez ces malades sous des influences diverses qui peuvent être différentes du froid ; car le froid, bien que cause occasionnelle extrêmement fréquente, n'intervient pourtant pas dans tous les cas.

L'expérience d'Ehrlich peut être reproduite *in vitro* ; c'est l'expérience de *Donath et Landsteiner* qui est fondamentale dans l'étude de l'hémoglobinurie paroxystique. On mélange des globules rouges humains quelconques avec le sérum ou le plasma oxalaté d'un hémoglobinurique, recueilli en dehors des crises ; on expose le mélange à la température de 0° pendant une demi-heure, puis à 37°. L'hémolyse se produit. Elle ne se produit pas si le mélange est porté tout de suite à 37°, sans refroidissement préalable. Le plasma de l'hémoglobinurique contient donc, même en dehors des crises, une substance hémolysante qui devient active par le froid (2). *Widal et Rostaine* puis *Widal et Abrami* (3) ont montré de quelles précautions il fallait s'entourer pour pratiquer l'épreuve de Donath et Landsteiner. Si la technique est rigoureuse, l'épreuve est toujours positive. *Widal* et ses élèves admettent qu'il existe dans ce cas un complexe instable entre trois corps : sensibilisatrice, complément et une substance empêchante qui n'est pas exactement une antisensibilisatrice, mais

(1) EHRLICH, *Deutsche med. Woch.*, 1881.

(2) DONATH et LANDSTEINER, *Zeitschrift f. klin. Med.*, LVIII, 1906.

(3) WIDAL et ROSTAINE, *S. de Biologie*, 18 et 25 février 1905 ; — WIDAL, ABRAMI et BRIS-SAUD, *S. de Biologie*, 22 novembre, 6 et 20 décembre 1913.

une substance antihémolytique ayant seulement un pouvoir anti-complémentaire. Pour ces auteurs, la crise d'hémoglobinurie est avant tout conditionnée par une fragilité anormale de l'antihémolytine vis-à-vis du froid, ce qui permet une dissociation du complexe, dissociation qui ne se produit pas chez le sujet normal. Cette manière de voir les a conduits à l'essai d'une sérothérapie préventive (1).

La crise d'hémoglobinurie s'accompagne des modifications sanguines analogues à celles qu'on observe dans les accidents produits par l'injection de substances protéiques diverses (2) : leucopénie avec diminution de la proportion des polynucléaires, raréfaction des globulins, hypotension artérielle, troubles de la coagulabilité du sang. Ces faits d'observation ont porté *Widal* et ses élèves (3) à voir dans la crise d'hémoglobinurie une crise analogue aux crises hémoclasiques dont le froid serait ici l'agent causal. Sous son influence se produirait un déséquilibre brusque de l'état colloïdal du plasma sanguin. La crise hémoglobinurique serait donc avant tout, suivant cette conception, constituée par une dislocation subite par le froid du complexe hémolytique présent dans le sang de tous les sujets.

**Ictères hémolytiques.** — La destruction exagérée d'hématies dans l'organisme est capable de produire, non seulement l'hémoglobinurie, mais aussi l'ictère (4). Nous avons déjà vu, à propos de l'hémoglobine, que les pigments biliaires sécrétés par la cellule hépatique avaient une origine hémoglobique. On peut même aller plus loin et se demander avec *Widal*, *Abrami* et *Brulé* (5) si, même dans la biligénie normale, l'intervention de la cellule hépatique est indispensable et si la bilirubine n'est pas formée en dehors du foie. Des expériences antérieures avaient montré que la destruction exagérée de globules rouges dans le sang et les tissus peut conduire à la formation en excès de pigments biliaires, sans l'intervention de la cellule hépatique; ainsi apparaissent des ictères, bien distincts de ceux qui sont dus à une lésion du foie ou des voies biliaires et dont la con-

(1) *WIDAL* et *ROSTAIN*, *S. de Biologie*, 25 février et 4 mars 1905, 24 février 1906. Le sérum préventif injecté est du sérum de cheval préparé par injection intra-péritonéale de sérum humain. Voir aussi *FRON*, *la Vie et les maladies du sang*, Paris, 1911, et *FRON* et *PERNET*, *S. de Biologie*, 1914.

(2) Voir ch. VII, Choc hémoclasique.

(3) *WIDAL*, *ABRAMI* et *BRISAUD*, *Sem. méd.*, 24 décembre 1913; *Presse médicale*, 3 avril 1920.

(4) *WIDAL*, *ABRAMI* et *BRULÉ*, *XII<sup>e</sup> Congrès de médecine*, Lyon, 1911.

(5) Il est probable qu'il n'y a là qu'une question de degré. Il faut une destruction importante d'hématies (environ 1/60 de la quantité totale) pour produire l'hémoglobinurie. Si la destruction est moindre, l'hémoglobine restera dans le sang et passera dans les urines à l'état de bilirubine ou d'urobiline (voir *BRULÉ*, *Th. Paris*, 1909).

naissance est assez récente. Dans les expériences faites avec les substances hémolysantes, avec les poisons du sang, l'ictère avait été souvent observé (1). Ces expériences ont été faites surtout avec la toluyène-diamine. Chez les chiens intoxiqués, on constate, le plus souvent, une diminution de résistance des hématies vis-à-vis des solutions hypotoniques, diminution de résistance qui est manifeste vingt-quatre heures après l'injection de la substance toxique (2). Mais si chez un animal qui a survécu, on fait la même recherche au bout de quelques jours, on trouve au contraire une augmentation de la résistance du sang.

On savait aussi depuis longtemps que l'urobiline peut être obtenue directement *in vitro* à l'aide de l'hémoglobine (3). Divers auteurs avaient constaté la présence de la bilirubine dans les foyers hémorragiques anciens (4). *Hayem* admettait l'existence d'un ictère sanguin ou hémoglobique dû à des toxémies. Cependant, ces notions expérimentales n'avaient guère été appliquées à la pathogénie des ictères de l'homme, où la rétention biliaire et les troubles de la sécrétion du foie étaient toujours placés au premier plan. En 1900, *Minkowski* (5) montre l'existence d'ictères congénitaux dans lesquels le foie et les voies biliaires étaient indemnes à l'autopsie et où quelquefois il existait une grande quantité de pigment ferrique dans les organes. Ces observations avaient conduit à supposer que certains ictères survenus spontanément chez l'homme étaient dus à une destruction anormale de globules rouges. La démonstration en fut donnée en 1907 par *Chauffard* (6) montrant que certains ictères congénitaux, étaient dus à une fragilité particulière des globules rouges. Peu après *Widal*, *Abrami* et *Brulé* (7) montraient l'existence d'ictères acquis de même nature, dus aussi à la fragilité globulaire.

Ces travaux ont donc permis de placer, à côté des ictères par rétention et des ictères par lésion de la cellule hépatique, un type d'ictère

(1) HAYEM, *Du Sang*, p. 506; — STADELMANN, *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, 1881 et 1887; *Deutsches Archiv f. klin. Med.*, XLIII, 1888; — AFANASSIEW, *Zeitschrift f. klin. Medizin*, 1883; *Arch. f. path. An.*, 1884; — VAST, Th. Paris, 1899.

(2) VAST, l. c.

(3) HAYEM, *Du Sang*, p. 504.

(4) LANGHANS, *Virchow's Archiv*, XLIX, 1870.

(5) MINKOWSKI, *XVIII<sup>e</sup> Congress f. inn. Medicin.* Wiesbaden, 1900 et *Z. f. Klin. Med.*, 1904.

(6) CHAUFFARD, *Semaine médicale*, 16 janv. 1907 et 29 janv. 1908; — CHAUFFARD et FIESSINGER, *S. méd. des hôp.*, 8 nov. 1907; — CHAUFFARD et TROISIER, in *Traité du Sang* de GILBERT et WEINBERG, I, p. 227.

(7) WIDAL, ABRAMI et BRULÉ, *Presse médicale*, 9 octobre 1907, et *XII<sup>e</sup> Congrès français de méd.*, Lyon, 1911; — M. BRULÉ, Th. Paris, 1909; *Recherches récentes sur les ictères*, Paris, 3<sup>e</sup> éd., 1922 et *Ictères hémolytiques in Traité de Path. méd.* de E. SERGENT, T. XII. On trouvera dans ce dernier travail un exposé complet du sujet.



qui relève directement d'une hémolyse sanguine ou tissulaire. Il s'agit, tantôt d'ictères chroniques congénitaux, souvent familiaux, tantôt d'ictères acquis. Dans les deux cas, les symptômes d'intoxication biliaire sont complètement absents. Malgré une coloration souvent accentuée de la peau, on ne trouve pas dans les urines de pigments biliaires, mais seulement de l'urobiline, et les matières fécales ne sont pas décolorées. L'ictère congénital hémolytique ne s'accompagne en général que de symptômes anémiques modérés ; il est bien toléré, c'est à peine une maladie. Il n'en est plus de même pour l'ictère hémolytique acquis, qui survient sans cause apparente ou au cours d'affections diverses. Des infections, des maladies chroniques ou anémiantes (syphilis, tuberculose, paludisme) peuvent le produire. On le voit encore à la suite des grandes destructions globulaires causées, soit par des hémorragies (métrorragies répétées, cancer) soit par des intoxications diverses dues aux poisons hémolysants (trinitrotoluène, hydrogène arsénié, champignons, etc.). A ces ictères hémolytiques ont été rattachés certains ictères du nouveau-né.

**Modifications du sang dans les ictères hémolytiques.** — Il existe toujours un certain degré d'anémie. Le nombre des globules rouges est peu diminué dans l'ictère congénital ; il oscille autour de 3 millions, et varie peu chez le même malade. La diminution est beaucoup plus grande et beaucoup plus variable dans les ictères acquis où l'on peut observer parfois des chiffres extrêmement bas, rappelant ceux de l'anémie pernicieuse. Ici, le nombre des hématies subit des abaissements en rapport avec les moments d'aggravation de la maladie, tandis que l'anémie relative des ictères congénitaux reste fixe et bien tolérée pendant toute la vie.

L'hémoglobine est abaissée parallèlement et la valeur globulaire ne change pas, sauf dans les cas de grandes déglobulisations où, comme dans les anémies pernicieuses, elle s'élève au-dessus de la normale.

Le diamètre globulaire moyen, variable, a été trouvé diminué dans les cas d'ictères congénitaux, mais il est augmenté dans les ictères acquis. Cette dernière constatation coïncide avec ce qui a été observé au cours des ictères habituels où le diamètre moyen est augmenté (1). On observe une poikilocytose accentuée ou polychromatophilie ; les hématies polychromatophiles peuvent atteindre 45 p. 100 après les grandes périodes de déglobulisation. La leucocytose, légère au cours des ictères congénitaux, peut atteindre une grande intensité au cours

(1) VAQUEZ, *S. de Biologie*, 19 juillet 1902.

des ictères acquis ; elle est seulement fréquente, mais non constante ; il s'agit d'une leucocytose polynucléaire. L'état des globulins, la coagulabilité du sang ne présentent en général aucune modification.

On observe souvent des myélocytes et des globules rouges nucléés, et parfois des hématies portant des restes nucléaires chromatiques. Ces éléments anormaux, toujours rares dans les ictères congénitaux où l'anémie est peu accentuée, peuvent au contraire apparaître en nombre assez grand dans les ictères acquis.

La résistance des hématies est toujours diminuée au cours des ictères hémolytiques congénitaux. Elle existe aussi, bien qu'à un moindre degré dans les ictères acquis ; mais il faut, pour la démontrer, avoir soin d'opérer avec des hématies débarrassées de leur plasma par lavage dans l'eau salée et centrifugation. La diminution de résistance des hématies est manifeste, non seulement vis-à-vis des solutions salines hypotoniques, mais encore vis-à-vis des sérums hémolytiques agissant en milieu isotonique (1).

La diminution de résistance des hématies dans les ictères hémolytiques, déjà constatée dans les intoxications expérimentales chez le chien (2) contraste avec l'augmentation de résistance constamment observée dans les ictères habituels (3). Dans les intoxications expérimentales, on peut voir survenir d'abord une diminution de résistance, à laquelle succède, quelques jours après, une augmentation qui peut être considérée comme un phénomène d'adaptation.

On observe enfin, dans le sang de ces ictères, des hématies granuleuses. Les unes sont des hématies à granulations basophiles que nous avons décrites à propos des anémies toxiques. Elles existent ici en petit nombre et ne présentent aucun intérêt particulier. Les autres (hématies granulo-filamenteuses) sont des éléments différents, qui apparaissent sur les préparations de sang non fixées, et colorées avec les bleus basiques (4).

On a voulu voir d'abord dans cet aspect finement granuleux des hématies une altération primitive expliquant la fragilité globulaire et préparant l'hémolyse. Mais ces éléments peuvent apparaître au cours de diverses anémies, en dehors de tout ictère, de tout processus hémolytique et même de toute fragilité globulaire. On peut les voir apparaître à la suite d'injection d'eau distillée dans les veines du lapin, alors que la résistance globulaire, après une crise transitoire

(1) WIDAL, ABRAMI et BRULÉ, *Presse médicale*, 1907 et *S. de Biologie*, 19 octobre 1907.

(2) VAST, Th. Paris, 1899.

(3) VAQUEZ et RIBIERRE, *S. de Biologie*, 26 juillet 1902.

(4) Pour la technique, voir ch. II.

d'hémoglobinurie, demeure normale. On peut les voir aussi à la suite des saignées expérimentales. Dans ces différents cas, elles n'apparaissent qu'après la destruction globulaire. On a pensé alors qu'elles représentaient des hématies jeunes, néoformées, et que leur présence exprimait ainsi un effort réparateur des tissus hématopoïétiques (1).

Bien que ces hématies granuleuses ne soient pas particulières aux ictères hémolytiques, leur présence, en forte proportion dans le sang, est un élément de diagnostic. Dans certains cas, on peut observer des hématies portant des restes nucléaires chromatiques (2).

Il faut signaler enfin, parmi les modifications du sang, l'auto-agglutination des hématies, c'est-à-dire l'agglutination des hématies du sujet malade par le sérum du même sujet; ce phénomène n'existe que dans les ictères hémolytiques acquis (3).

A côté de ces ictères d'origine sanguine, caractérisés par la fragilité globulaire, il en est d'autres, décrits par *Chauffard* et *Troisier* (4) dans lesquels la résistance globulaire est normale, mais où l'on trouve des hémolysines libres dans le sérum sanguin.

**Pathogénie des ictères hémolytiques.** — Les lésions qui ont été rencontrées au cours des autopsies de malades atteints d'ictère hémolytique portent surtout sur les organes hématopoïétiques. La rate est volumineuse, congestionnée: elle contient fréquemment du pigment sanguin qu'on observe surtout à l'intérieur des grosses cellules de la pulpe. Ce pigment ferrugineux existe aussi dans les ganglions lymphatiques viscéraux, dans le rein, où on l'observe surtout dans l'épithélium des tubes contournés et dans le foie où il est cantonné surtout dans les cellules hépatiques du centre du lobule. Cette surcharge pigmentaire est d'intensité très variable. Le foie ne présente pas d'autres lésions; les voies biliaires sont libres malgré la présence d'une bile épaisse et de calculs friables assez fréquents. La moelle osseuse a été le plus souvent trouvée rouge, lymphoïde, au niveau des côtes, du sternum et même dans les diaphyses.

Les ictères obtenus expérimentalement chez le chien par les poisons du sang, et en particulier par la toluylènediamine, sont sous la dépendance de la même cause qui produit, dans les toxémies, l'hémoglobininémie et l'hémoglobinurie. Ces derniers symptômes sont le résultat de destructions brusques et massives, tandis que l'ictère paraît en rapport avec des destructions plus légères, plus lentes et plus continues. La destruction globulaire semble se produire ici en dehors de toute intervention de la cellule hépatique. Du reste, la transformation de l'hémoglobine en pigment biliaire, *in situ*, dans les foyers hémorragiques, dans la peau, le tissu conjonctif, les séreuses, paraît aujourd'hui démontrée. Des pigments biliaires peu-

(1) WIDAL, ABRAMI et BRULÉ, *S. méd. des H.*, 1907, et BRULÉ, Th. Paris, 1909.

(2) HUBER, *Berliner klin. Woch.*, 1913.

(3) WIDAL, ABRAMI et BRULÉ, *S. de Biologie*, 11 avril 1908.

(4) CHAUFFARD et TROISIER, *S. méd. des H.*, 1908 et 1909.



vent donc se former localement, aux dépens de l'hémoglobine du sang épanché, sans intervention du foie.

La destruction des hématies se produit en différents tissus, en particulier dans la rate. L'importance de la splénomégalie avait frappé les premiers auteurs; *Minkowski* pensait que l'ictère chronique par hémolyse était due à une maladie de la rate et cette opinion a été soutenue par *Chauffard*, *Gilbert*, *Banti*. Pour eux, les ictères hémolytiques seraient des splénomégalias hémolytiques. Les bons effets obtenus par la splénectomie ou la radiothérapie de la région splénique dans les ictères hémolytiques congénitaux, ont paru justifier cette opinion. Pour d'autres auteurs au contraire, et en particulier, pour *Widal*, *Abrami* et *Brulé*, la splénomégalie qui, du reste, dans l'ictère congénital, peut faire défaut, loin d'être la cause de la destruction ou de la fragilité, semble plutôt une conséquence de ces destructions; c'est une hypertrophie fonctionnelle, la rate étant déjà, par sa fonction, préparée à absorber et à transformer le pigment sanguin. L'hypertrophie de la rate se produit facilement chez l'animal à la suite de toutes les destructions globulaires importantes et, chez l'homme, elle se voit constamment après les grandes crises d'hémoglobinurie paroxystique.

La rate, pour *Widal* et ses élèves, n'est pas le siège de la fabrication d'hémolysines expliquant ces ictères (1). La splénomégalie n'est que la conséquence de l'hémolyse.

On a supposé, pour l'ictère congénital, que la fragilité globulaire était la lésion primitive, mais cette hypothèse n'est pas encore démontrée. Dans les ictères acquis, la fragilité globulaire est secondaire; elle exprime une altération produite par des substances hémolysantes (2). Si, le plus souvent, le sérum de ces malades ne contient pas d'hémolysines libres, n'exerce aucune action hémolytique sur ses propres hématies (3) ni sur celles d'individus de même espèce, c'est que ces hémolysines ont été fixées ou absorbées par les hématies. C'est ce qui les rend plus sensibles, plus fragiles. C'est du moins l'interprétation qui a été donnée par *J. Troisier*.

Ces hémolysines, libres ou fixées, seraient souvent d'origine microbienne, comme le montrent les faits d'ictères hémolytiques observés dans différentes infections. On en a observé chez des malades porteurs d'ankylostomes ou d'ascaris. Ce sont là, à côté des toxémies, des faits qui relient la question des ictères hémolytiques à celle des anémies pernicieuses. L'ictère, comme l'anémie, est ici une conséquence de la destruction globulaire; comme elle, il peut relever de causes multiples. C'est le degré d'intensité de la destruction, sa marche plus ou moins rapide, la manière dont elle est tolérée qui conditionnent l'ictère et aussi l'anémie.

**Sidérose viscérale.** — L'accumulation du pigment ferrugineux dans le foie et dans la rate se voit à l'autopsie des malades présentant un ictère hémolytique. En dehors des ictères hémolytiques, la destruction chronique et très lente de petites quantités de globules rouges, sous l'influence de causes diverses, conduit

(1) *WIDAL*, *ABRAMI* et *BRULÉ*, XII<sup>e</sup> Congrès français de médecine, Lyon, 1911, et *S. de Biologie*, 11 mai 1912; — *BRULÉ* et *MAY*, *S. de Biologie*, 5 juillet 1919. Pour cette discussion pathogénique, voir *BRULÉ*, l. c. in *Traité de Path. méd.* de *SERGEANT*.

(2) *J. TROISIER*, Th. Paris 1910, et *J. de méd. français*, 1920.

(3) Dans des cas exceptionnels, le sérum sanguin hémolyse *in vitro* les hématies du porteur.



à la sidérose viscérale qui atteint surtout le foie et la rate, mais peut atteindre aussi les ganglions et plus souvent le pancréas, la thyroïde, etc. Cette sidérose peut être accompagnée de cirrhose et de diabète. Bien que ces trois symptômes coexistent souvent, ils ne sont pas nécessairement combinés et la sidérose viscérale peut exister sans eux (1).

(1) REGAUD, *S. de Biologie*, 10 avril 1897 ; — DUVERNAY, *Th. Lyon*, 1905 ; — CHALIER, NOVÉ-JOSSERAND et BOULUD, *S. de Biologie*, 1<sup>er</sup> mars 1913 ; — ROQUE, CHALIER et NOVÉ-JOSSERAND, *J. de Physiologie et de Path. gén.*, XV, 1913 ; — FIESSINGER, *Hépatites chroniques pigmentaires*, in *Traité de Pathologie* de SERGENT. Cf. aussi ch. IV.

## CHAPITRE XVII

### LES LEUCÉMIES

On range, sous la dénomination de *leucémies*, des états morbides graves dans lesquels le sang présente des modifications considérables concernant les leucocytes et dans lesquels les tissus hématopoiétiques montrent des lésions hyperplasiques plus ou moins généralisées. Ces états pathologiques s'accompagnent presque toujours d'un certain degré d'anémie (1).

Le nombre des leucocytes est le plus souvent très augmenté, ce qui donne au sang, au microscope, à première vue, un aspect tout spécial. Mais cette augmentation de nombre n'est pas aussi importante que les modifications qualitatives. Ce qui caractérise surtout ici la lésion sanguine, c'est l'apparition de formes anormales, immatures, de globules blancs. Cet afflux de cellules sanguines incomplètement évoluées est conditionné par des lésions hyperplasiques profondes des tissus hématopoiétiques. Tous sont plus ou moins atteints suivant les cas. Les ganglions sont hypertrophiés et modifiés; du tissu lymphoïde semblable à celui des ganglions peut se produire ailleurs, en des points où il n'existe pas normalement, dans la peau, dans le tissu conjonctif, dans les espaces portes du foie, dans le rein, etc. La moelle osseuse elle-même peut, dans certaines formes, subir une transformation lymphoïde presque complète; il ne s'agit plus d'une hyperplasie, mais d'une transformation tissulaire. Dans d'autres formes, elle est véritablement hyperplasiée, conserve sa structure

(1) Leur étude trouve donc tout naturellement ici sa place. De plus, le sang des leucémies, à cause de sa composition spéciale, et des formes cellulaires immatures qui y apparaissent souvent en grand nombre, est un objet précieux pour compléter l'étude de l'hématopoïèse chez l'homme. Le mot de leucémie (sang blanc) a été créé par Virchow en 1845. Il s'applique à l'aspect des caillots sanguins dans le cadavre. Voir, pour l'histoire de la découverte de la leucémie : VIRCHOW, *Arch. f. path. An.*, V, 1853.

différenciée, et des foyers de tissu myéloïde apparaissent en des points anormaux. Ce qui est donc fondamental, dans ces états pathologiques, ce sont les modifications tissulaires, dont les lésions sanguines ne sont que l'expression très apparente. Dans certains cas même, elles peuvent être fort atténuées; l'hypertrophie de la rate ou des ganglions domine le tableau clinique, d'où l'apparition de ces lymphadénies, maladies d'aspect multiple, difficiles à classer, mais dont la parenté avec les leucémies est parfois évidente.

**Aspect clinique des leucémies.** — Les leucémies se présentent presque toujours comme des maladies chroniques, à évolution progressive et fatale, rappelant celle des tumeurs malignes. Ce sont en général les hypertrophies ganglionnaires et spléniques qui attirent l'attention du côté du sang. Suivant l'état de celui-ci, on a distingué une *myélocytémie*, dans laquelle les myélocytes dominent dans le sang, et qui s'accompagne toujours d'une tumeur splénique; et une *lymphocytémie* où les cellules sanguines nouvellement apparues sont des lymphocytes, et qui s'accompagne le plus souvent d'hypertrophies ganglionnaires apparentes. Enfin, la leucémie évolue parfois avec l'aspect clinique d'une maladie infectieuse aiguë; c'est la *leucémie aiguë* qui correspond le plus souvent à une forme anatomique spéciale et dans laquelle les nouvelles cellules apparues dans le sang sont en général des éléments particuliers, distincts des myélocytes et des lymphocytes.

## MODIFICATIONS DU SANG DANS LES LEUCÉMIES

Dans les leucémies, les modifications du sang sont au premier plan et elles sont souvent considérables. Aucune autre maladie ne montre de pareils changements de structure. Comme ces lésions sont facilement visibles au microscope, l'examen histologique du sang s'impose chaque fois que des hypertrophies ganglionnaires ou spléniques permettent de soupçonner la maladie. Nous les décrirons successivement dans la myélocytémie, dans la lymphocytémie et dans les leucémies aiguës.

### MYÉLOCYTÉMIE

L'aspect du sang à l'œil nu est souvent spécial. Retiré du doigt par piqûre, il n'apparaît pas seulement pâle, rosé comme dans les anémies graves, mais parfois dichroïque, légèrement violacé lorsque

le nombre des globules blancs est considérable (1). Examiné sur

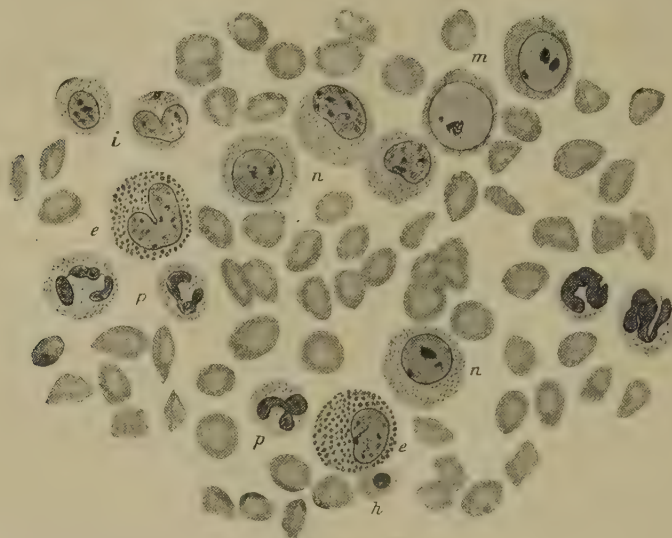


FIG. 619. — Myélocytémie. Sang fixé frais par un mélange chromo-osmique. Éosine-orange-toluidine.

*m*, myéloblastes ; — *n*, *n*, myélocytes neutrophiles ; — *e*, *e*, myélocytes éosinophiles ; — *i*, formes de passage entre les myélocytes neutrophiles et les polynucléaires (petits myélocytes et métamyélocytes) ; — *p*, *p*, polynucléaires neutrophiles ; — *h*, hématie nucléée (normoblaste). 1.000 diam.

le cadavre, dans le cœur, il présente un aspect plus caractéristique. Les caillots sont souvent violacés, pâles, friables, grumeleux. L'examen microscopique extemporané, d'une goutte de sang frais simplement placée entre lame et lamelle y montre presque toujours un nombre absolument anormal de leucocytes et révèle souvent la nature de la maladie du premier coup.

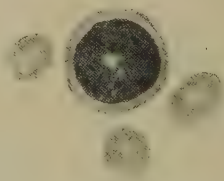


FIG. 620. — Myélocytémie. Vapeurs osmiques. Giemsa. Myéloblaste. 1.000 diam.

**Nombre des leucocytes.** — Le nombre absolu des globules blancs est en effet accru d'une manière considérable. La numération donne le plus souvent les chiffres énormes de 200 à 500.000 par milli-

(1) Mélangé à un peu d'eau distillée, il ne donne pas l'aspect rose transparent habituel des liquides hémolytiques, mais un aspect légèrement trouble, ressemblant au sang hémolysé des animaux à globules rouges nucléés, dont le noyau résiste à l'hémolyse. Cette épreuve n'a du reste aucune importance clinique, puisque l'examen microscopique extemporané d'une goutte de sang fraîche suffit, dans ces cas, à faire le diagnostic.



mètre cube, de sorte que les rapports normaux (1 leucocyte pour 600-700 hématies) sont complètement modifiés (1 p. 20 à 1 p. 2). Le chiffre des globules blancs peut même être égal à celui des globules rouges ou le dépasser, dans les cas où en même temps, l'anémie est extrême (1). Si les chiffres faibles, au-dessous de 100.000, sont rarement observés, c'est que le début de l'augmentation des globules blancs passe le plus souvent inaperçu à un moment où rien n'attire encore l'attention du côté de la rate et de l'état général. En dehors des cas rares où la maladie a pu être observée au début de son évolution (2), des chiffres faibles peuvent être rencontrés encore dans quelques circonstances : lors d'une infection intercurrente, chez des malades traités par les rayons X, et enfin dans des états cliniques particuliers qui ont été considérés avec quelque raison comme des formes frustes de leucémie (3).

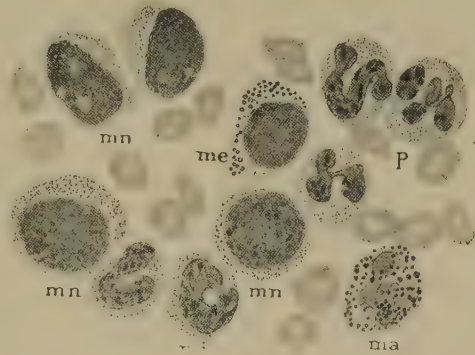


FIG. 621. — Leucémie myéloïde; sang du doigt vapeurs osmiques, Giemsa.

*mn*, myélocytes à granulations neutrophiles; — *p*, polynucléaires neutrophiles; — *mi*, myélocyte neutrophile, forme de passage aux polynucléaires (méta-myélocyte); — *me*, myélocyte à granulations éosinophiles; — *ma*, mastzelle. 350 diam.

### Morphologie du sang.

#### Leucocytes et myélocytes.

— La morphologie du sang est caractéristique : le sang

ressemble à de la moelle rouge dissociée. On y trouve déjà les leucocytes habituels du sang : lymphocytes, mononucléaires, polynucléaires, éosinophiles, mastzelles avec les caractères qu'ils présentent dans le sang normal (4). Mais, de plus, on observe, en très grand nombre, des cellules particulières qui ont tous les caractères des *myélocytes* de la moelle rouge (5).

Le *myélocyte* le plus caractéristique est une cellule sensiblement plus

(1) MÉNÉTRIÉR et AUBERTIN, *Leucémie myéloïde*, p. 33, citent un cas où ils ont observé 1.420.000 leucocytes. Le chiffre absolu est sans rapports avec l'état de la rate.

(2) MÉNÉTRIÉR et AUBERTIN citent un cas au début avec 45.000 leucocytes, chiffre qui, deux mois après, était monté à 100.000. Voir aussi SIMON, *Am. J. of med. Science*, 1903.

(3) Myélémies, myéломatoses, voir plus loin.

(4) Pour les polynucléaires, on peut observer parfois des formes géantes ou des formes naines; les granulations ont parfois des réactions un peu spéciales. Le noyau des leucocytes éosinophiles est le plus souvent bilobé comme dans le sang; il peut être aussi polymorphe.

(5) Voir ch. v et ch. xii.

grande que les leucocytes du sang normal; mais le diamètre est variable et il y a de nombreux myélocytes qui ne dépassent pas le diamètre des leucocytes habituels. Le noyau est volumineux et occupe

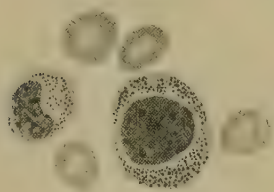


FIG. 622. — Myélocytémie. Vapeurs osmiques, Giemsa. Myélocyte à granulations neutrophiles. Petit myélocyte neutrophile (à gauche). 1.000 diam.

la plus grande partie de la cellule. Il est arrondi, ovalaire ou réniforme. Sur les préparations de sang desséchées et fixées et colorées par les réactifs usuels, il apparaît coloré uniformément d'une façon pâle et diffuse. Cet aspect avait fait considérer autrefois ces éléments comme morts ou dégénérés. Mais si l'on utilise des techniques meilleures en fixant le sang frais par de bons fixateurs (1), on voit qu'en réalité ces noyaux ont une structure très nette et très bien conservée; seulement, leur

charpente nucléaire, comme celle des grands mononucléaires du sang normal, possède seulement des travées fines et fragiles (2). Dans un grand nombre de ces cellules, et surtout dans celles qui possèdent un noyau arrondi et très volumineux, le réseau nucléaire est particulièrement fin et peu développé, et il existe un ou plusieurs gros nucléoles. Il s'agit là de nucléoles vrais, formés d'une substance distincte de la chromatine ordinaire et qui, avec des colorations combinées, peuvent être colorés d'une manière particulière et prennent en général assez bien les couleurs acides (3).

Dans les myélocytes dont le réseau nucléaire est bien formé, les nucléoles vrais ont ordinairement disparu. Les myélocytes contenant un ou plusieurs nucléoles vrais semblent les éléments les plus jeunes, prêts à la division; les autres paraissent être des éléments en train de subir la transformation nucléaire.

Les myélocytes sont les cellules mères des leucocytes à noyau polymorphe. Toutes les étapes de l'évolution nucléaire peuvent être fort bien

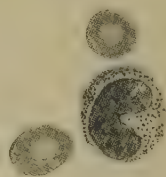


FIG. 623. — Myélocytémie. Vapeurs osmiques. Giemsa. Myélocyte neutrophile à noyau incurvé (métamyélocyte). 1.000 diam.

(1) Voir ch. I.

(2) Ce réseau délicat, lorsqu'il est visible, paraît formé d'une substance peu colorable (linine), dont les filaments sont imprégnés de chromatine aux points nodaux du réseau.

(3) Oxychromatine opposée à la chromatine ordinaire ou basichromatine. L'existence d'un nucléole plasmatique formé d'oxychromatine dans le noyau de beaucoup de myélocytes est un détail de structure à retenir, car on ne le retrouve pas dans les grands mononucléaires du sang normal (voir LEVADITI, *J. de Phys. et de Path. gén.*, 1901, et JOLLY, *Archives de méd. exp.*, 1902).

suivies dans le sang de la myélocytémie comme dans la moelle osseuse.

Le cytoplasme des myélocytes est homogène ou contient des granulations. Les myélocytes à protoplasma homogène ou myéloblastes prennent plus ou moins les couleurs nucléaires ou basiques, d'où le nom de *myélocytes basophiles* qui leur est souvent donné (1). Cette affinité du protoplasma pour les couleurs basiques est un caractère plus ou moins accentué suivant la technique employée ; certaines substances agissent comme mordants et l'exagèrent. Ce caractère appartient à beaucoup de cellules jeunes, et en particulier aux cellules sanguines primitives des ébauches sanguines embryonnaires (2) et aux cellules lymphoïdes germinatives (3) qui ont du reste avec les myélocytes basophiles ou myéloblastes (4) les ressemblances les plus grandes. On trouve dans le sang de la leucémie, parmi les cellules, les différences de taille et de structure nucléaire que nous avons étudiées à propos de la moelle osseuse.

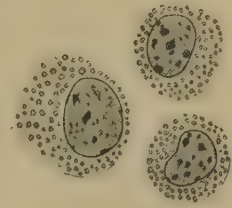


FIG. 624. — Leucémie myéloïde. Sang fixé frais par un mélange chromo-osmique. Éosine - orange - toluidine. Myélocytes éosinophiles. 1.000 diam.

À côté de ces myéloblastes, il existe diverses variétés de myélocytes granuleux. Les uns ont des granulations fines, très faiblement acidophiles, ce sont les myélocytes à fines granulations oxyphiles ou *myélocytes neutrophiles*. Ils forment les leucocytes polynucléaires. Les myélocytes à granulations éosinophiles ont des granulations semblables à celles des leucocytes éosinophiles du sang normal, dont ils représentent la forme mère. Enfin il existe aussi, dans le sang leucémique, des myélocytes dont les granulations ont les réactions des mastzelles ; elles se colorent en rougeâtre par les bleus de méthylène et les violets de méthyle.

Ces différents myélocytes granuleux se distinguent des leucocytes par leur taille souvent plus grande, mais surtout par l'aspect de leur noyau, volumineux, ovalaire ou légèrement échancré, très distinct par conséquent du noyau polymorphe ou bilobé du noyau des leucocytes. Ce noyau montre un réseau plus développé que celui des myéloblastes ; il peut contenir aussi un ou deux nucléoles ; cependant les nucléoles vrais ou plasmatiques, à réaction acidophile, sont plutôt l'apanage des myéloblastes, c'est-à-dire de cellules moins différenciées.

(1) DOMINICI, *S. de Biologie*, 29 juillet 1899.

(2) Voir ch. x.

(3) Voir ch. xi.

(4) Voir ch. xii.

Les relations génétiques qui existent entre les myéloblastes, les myélocytes granuleux et les leucocytes, et que nous avons étudiées à

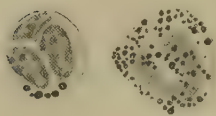


FIG. 625. — Myélocytémie.  
Vapeurs osmiques.  
Giemsa. Mastzelles. 930  
diam.

propos de la moelle osseuse, expliquent qu'on puisse trouver des formes intermédiaires. On peut rencontrer par exemple des myéloblastes dont le protoplasma, basophile, légèrement granuleux, ne porte encore que quelques granulations neutrophiles fines, ou franchement acidophiles (1); ces granulations prennent naissance dans un protoplasma homogène, et leur affinité, lorsqu'elles sont jeunes, est parfois

basophile. De la même façon, on observe des myélocytes granuleux de petite taille, dont le noyau est ovalaire, réniforme ou peu découpé et qui représentent des stades intermédiaires aux myélocytes et aux leucocytes (métamyélocytes). Enfin, on peut trouver des myéloblastes de petite taille (petits myéloblastes ou leucoblastes) dont certains représentent des cellules intermédiaires aux myéloblastes et aux lymphocytes.

On observe aussi dans le sang de la myélocytémie des formes cellulaires plus rares ou moins bien déterminées : par exemple, de grands leucocytes ou myélocytes à noyau polymorphe, distincts, mais assez voisins des mégacaryocytes; ces derniers ont été vus parfois, mais le plus souvent dans le sang des capillaires du foie et du poumon (2). On peut voir encore des cellules lymphoïdes à protoplasma franchement basophile, non granuleux, à noyau arrondi plus petit que celui des myélocytes (3); enfin des cellules dont le noyau est en pycnose et des masses nucléaires libres (4).



FIG. 626. — Myélocytémie. Sang du doigt fixé sans dessiccation. Deux myélocytes en mitose. 830 diam.

(1) Ce sont les promyélocytes de quelques auteurs, représentant le premier stade de la différenciation du myélocyte granuleux.

(2) MÉNÉTRIER et AUBERTIN, *l. c.*; — CORNIL, *XIII<sup>e</sup> Congrès int. méd.*, Paris, 1900; — LE-TULLE et HALBRON, *S. méd. des hôp.*, 23 juin 1905. On peut observer dans le sang de la leucémie myélogène, des noyaux de mégacaryocytes isolés de leur protoplasma. Voir OELHAFEN, *Folia hæmatologica*, XVIII, 1914; — HELLY, *Ergebnisse der allgemeine Pathologie*, XVI, 1913.

(3) Ce sont les cellules de Türk. Elles ne sont pas particulières au sang leucémique. Elles représentent probablement un myéloblaste modifié. On a signalé parfois aussi des lymphocytes qui, par les caractères de leur noyau et de leur cytoplasme, se rapprochent plus ou moins des cellules plasmatiques. Les formes aberrantes ne sont pas rares. Les pseudo-lymphocytes neutrophiles d'Erich sont de petits myélocytes granuleux ou correspondent à des cellules dégénérées ou à des fragments de polynucléaires.

(4) La recherche des cellules vacuolisées, à noyau dégénéré, pycnotique, doit être faite sur des préparations de sang fixées à l'état frais.



**Mitose des myélocytes.** — Les myélocytes du sang leucémique montrent parfois des phénomènes de multiplication. On peut observer tous les stades de la division indirecte dans les myéloblastes et aussi, mais plus rarement, dans les myélocytes granuleux (1). Ces figures de mitose sont en général assez rares ; mais elles existent parfois nombreuses. Elles ne suffisent pas cependant à expliquer l'augmentation considérable du nombre des leucocytes dans le sang, augmentation qui est avant tout le fait d'hyperplasies tissulaires. Ces figures de mitoses de cellules lymphatiques ne se rencontrent que dans la leucémie. Elles ont donc un certain intérêt diagnostique. Il est vrai qu'on ne les voit guère que dans des cas où les autres caractères du sang sont assez tranchés pour ne laisser aucun doute sur la nature de la maladie.



FIG. 627. — Myélocytémie. Sang du doigt fixé sans dessiccation. Myélocyte éosinophile en mitose. 1.100 diam.

**Mouvements des myélocytes.** — Les myélocytes du sang leucémique apparaissent souvent, sur les préparations fixées par dessiccation, comme possédant un noyau diffus ; aussi les avait-on considérés autrefois comme des cellules dégénérées. La simple observation d'une préparation de sang fixé à l'état frais montre qu'il s'agit là d'une altération artificielle due surtout à la pauvreté du noyau en chromatine. Mais de plus, les myélocytes sont doués de mouvements. Le phénomène est facile à observer dans une préparation de sang frais portée sur une platine chauffante dont on élève la température jusqu'à 38°. A côté des leucocytes, dont les mouvements sont très rapides, on reconnaît des myélocytes ; de taille plus grande et dans lesquels, exceptionnellement, on pourra parfois apercevoir le noyau. Si on observe ces cellules avec attention, on ne tarde pas à en voir un certain nombre présenter des déformations lentes, avec émission de pseudopodes en nappe (2).

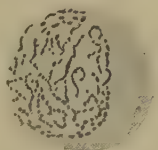


FIG. 628. — Myélocytémie. Sang du doigt fixé frais. Mitose d'un myéloblaste (Prophase). Formation du spirem. 1.300 diam.

Les myélocytes ont ainsi des mouvements ; seulement, ces mouvements se manifestent plus difficilement que ceux des leucocytes, ne commencent qu'à une température plus élevée, voisine de celle

(1) H. F. MÜLLER, *Deutsches Archiv f. klin. Medicin*, XLVIII, 1891 ; — JOLLY, *Archives de méd. exp.*, janvier 1902.

(2) JOLLY, *S. de Biologie*, 8 janvier 1898, 7 décembre 1901, et *Archives de méd. exp.*, 1902.

du corps ; ils sont beaucoup plus lents, moins étendus, moins pseudopodiques ; ils s'observent sur un moins grand nombre de cellules. En admettant la transformation du myélocyte en leucocyte dans la moelle osseuse, on peut dire que le globule blanc ne possède pas, dès sa naissance, toute son activité amiboïde, et qu'il semble l'acquérir peu à peu, au fur et à mesure des transformations du protoplasma et du noyau (1).



FIG. 629. — Myélocytémie. Sang du doigt. Mouvements amiboïdes d'un myélocyte éosinophile observés à 38°.

**Formes dégénérées. Pycnose nucléaire.** — On peut rencontrer pourtant, dans les préparations de sang de la myélocytémie, de véritables formes de dégénérescence des leucocytes qui sont caractérisées par les différents stades de la pycnose nucléaire (2).

Les leucocytes en pycnose qu'on voit dans le sang leucémique sont semblables à ceux que nous avons déjà décrits. Le noyau perd sa structure, le réseau chromatique disparaît, la chromatine semble se dissoudre dans le suc nucléaire ; puis, le noyau se résout en une seule masse homogène ou se fragmente en grains inégaux prenant vivement les couleurs basiques. Ces fragments nucléaires peuvent présenter un aspect vacuolaire, ne se colorant qu'à la périphérie. Enfin les granules chromatiques peuvent se libérer du protoplasma.

Ces figures, absolument exceptionnelles dans le sang normal et même dans la plupart des leucocytoses, existent presque constamment dans le sang de la myélocytémie ; mais elles y sont encore assez rares. Elles augmentent de nombre dans le sang des leucémies traitées par les rayons X (3).

(1) Les myélocytes semblent posséder un pouvoir phagocytaire nul ou très faible (voir ACHARD, RAMOND et FOIX, *S. de Biologie*, 3 avril 1909, et ACHARD, *Semaine médicale*, nov. 1909). Les polynucléaires, presque seuls possèdent, dans le sang leucémique, un pouvoir phagocytaire (FOIX, Th. Paris, 1911 ; TCHISTOVITCH et ARINKINE, Réunion biologique de St-Petersbourg, 12 décembre 1912).

(2) Ce sont les aspects les plus certains de la dégénérescence des leucocytes. Pour reconnaître ces leucocytes en pycnose, il faut les étudier sur des préparations de sang fixé frais (JOLLY, *Arch. méd. exp.*, janvier 1902). On peut trouver dans le sang leucémique, des leucocytes portant des granulations graisseuses et des leucocytes contenant du glycogène.

(3) AUBERTIN et BEAUJARD, à la dégénérescence nucléaire (caryolyse, pycnose) ajoutent la dissolution des granulations. (MÉNÉTRIÉ et AUBERTIN, *l. c.*). L'aspect vacuolé du protoplasma des myéloblastes et des myélocytes n'est probablement qu'un artéfact, car il ne se retrouve pas sur les préparations de sang fixées à l'état humide.

**Proportion des différentes variétés de leucocytes.** — La proportion des différentes variétés de globules blancs n'a dans la myélocytémie, aucune fixité. Elle varie d'un malade à l'autre, et même chez le même malade, mais beaucoup moins. En général, ce sont les myélocytes et les leucocytes polynucléaires qui dominent et ils se trouvent en quantité presque égale. Parmi les myélocytes, les myélocytes neutrophiles sont en général de beaucoup les plus nombreux. Au cours de la maladie, la formule peut se modifier. La proportion des polynucléaires s'élève beaucoup lors d'une complication infectieuse et chez les malades traités par la radiothérapie; elle reste élevée parfois malgré l'abaissement considérable du nombre absolu. Le nombre des leucocytes éosinophiles n'est pas en

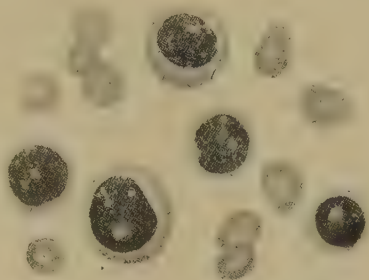


FIG. 630. — Poussée de myéloblastes au cours d'une myélocytémie. Vapeurs osmiques, Giemsa. Myéloblastes typiques et petits myéloblastes ou leucoblastes. 850 diam.



FIG. 631. — Myélocytémie. Sang fixé frais. Vapeurs osmiques, Giemsa. Mégakaryoblaste. 930 diam.

général très accentué; il est de 5 à 10 p. 100; il peut atteindre parfois 15 à 20 p. 100; dans ce cas, il coexiste souvent avec un nombre de myélocytes éosinophiles élevé aussi. On a signalé des observations où la proportion des éosinophiles était beaucoup plus forte; mais il n'est pas sûr qu'il s'agisse alors de véritables leucémies (1). Pendant la période terminale ou sous l'influence des irradiations, le nombre des myéloblastes peut augmenter d'une manière considérable. Enfin, certaines leucémies myéloïdes montrent, exceptionnellement, un nombre très grand de mastzelles.

**Globules rouges nucléés.** — Des globules rouges nucléés existent constamment, à côté des myélocytes, dans le sang de la myélocytémie; ils répondent aux stades d'évolution que nous avons étudiés sous les noms de *normoblastes* et de *mégakaryoblastes*. Leur nombre est variable; le plus souvent, on en trouve 1 à 2 pour 100 leucocytes (2). Cette proportion n'a pas de rapports avec la diminution du nombre

(1) Voir AUBERTIN et GIROUX, *Presse médicale*, 20 avril 1921 et ch. VII.

(2) On peut les observer en nombre beaucoup plus grand (voir HITSCHMANN et LEHN-DORFF, *Zeitschrift f. Heilkunde*, XXIV, 1903).

absolu des hématies. Il n'est pas rare de trouver dans ces cellules des figures de mitoses, qui manquent généralement dans les autres anémies (1).

**Nombre des hématies. Hémoglobine.** — Les modifications que nous venons de décrire s'accompagnent d'une véritable anémie dont l'intensité croît avec les progrès de la maladie. La diminution du nombre des hématies est accompagnée d'une diminution de l'hémoglobine et de la valeur globulaire. Toutefois, l'hémoglobine ne descend guère au-dessous de 2 p. 100 (2) et dans les formes les plus accentuées de déglobulisation, la valeur globulaire reste normale, comme nous l'avons vu dans les anémies graves.

FIG. 632. — Myélocytémie. Sang du doigt. Globules rouges nucléés en caryocinèse. 830 diam.

Cette anémie est presque constante et souvent proportionnelle au nombre croissant des globules blancs dans le sang. Mais cette relation n'a cependant rien d'absolu. Dans la première période de la maladie, l'anémie peut être légère; on l'a même vue manquer alors que le nombre des leucocytes était déjà fort élevé.

Cette anémie est due en partie à des destructions globulaires dont on rencontre les traces dans la rate sous forme de pigment ferrique; mais elle est surtout en rapport avec le trouble de l'hématopoïèse, les tissus hématopoïétiques fabriquant en excès et livrant au sang des cellules lymphoïdes immatures.

La poikilocytose, la polychomatophilie, la présence de granulations basophiles dans les hématies sont des modifications qui en général sont beaucoup moins accentuées ici que dans les anémies graves; la poikilocytose n'appartient guère à la leucémie myéloïde.

**Globulins. Coagulation. Modifications du plasma.** — Les globulins sont en général augmentés de nombre. La coagulation est parfois ralentie; le plus souvent cependant, elle est normale et s'accompagne d'une rétraction du caillot. Le poids spécifique du sang est

(1) MÉNÉTRIER et AUBERTIN, *l. c.*, auraient vu l'augmentation de ces figures de caryocinèse des globules rouges nucléés, après l'action des rayons X.

(2) Deux grammes pour 100 cc. Voir ch. iv et ch. xvi. Dans les cas où le nombre des globules blancs est très élevé, les chiffres trouvés par la colorimétrie sont en général trop forts, à cause de l'opacité des solutions, opacité due à la présence des noyaux des leucocytes qui résistent à l'hémolyse. La cause d'erreur est la même dans les dosages colorimétriques faits avec le sang des Vertébrés à globules rouges nucléés.



diminué en proportion du chiffre de l'hémoglobine ; il en est de même de la quantité de fer du sang.

On a parfois observé des cristaux de Charcot dans le sang ; mais c'est presque toujours dans le sang du cadavre. On les trouve surtout dans les tissus hématopoiétiques, où nous les décrirons plus loin.

Les analyses chimiques qui ont été faites du sang total et du plasma y ont décelé la diminution de l'alcalinité, l'augmentation du glycogène, la présence d'albumoses, de nucléo-albumines, de leucine, de tyrosine, de xanthine, d'acide urique. La plupart de ces substances proviendraient de la destruction des leucocytes, destruction s'accomplissant aussi bien dans les tissus que dans le sang où, comme nous l'avons vu, les figures de dégénérescence sont relativement peu nombreuses. C'est à la destruction des leucocytes qu'on a rapporté l'augmentation parfois considérable de l'acide urique observée dans les urines (1) et aussi la présence de ferments protéolytiques dans le plasma (2) ; la présence de ces ferments expliquerait l'existence des peptones et des albumoses dans le sang.

**Ferments leucocytaires.** — Le sang de la myélocytémie donne la réaction des protéases, des oxydases et des peroxydases (3). Ces ferments appartiennent aux leucocytes et myélocytes granuleux. Les cellules non différenciées, leucoblastes et myéloblastes ne donnent par ces réactions en général, pas plus que les lymphocytes. Le mélange des différentes formes explique probablement les résultats contraires obtenus par certains auteurs.

## LYMPHOCYTÉMIE

Dans cette forme de leucémie, l'aspect du sang à l'œil nu est très variable ; il est généralement peu coloré, suivant le degré de l'anémie.

*Le nombre absolu des leucocytes* est souvent analogue à celui qu'on trouve dans les simples leucocytoses : 20, 30.000 par millimètre cube. Il n'est pas rare, par contre, d'observer des chiffres énormes, 200 et 300.000 par millimètre cube et même plus. Enfin il existe des cas, sur lesquels nous reviendrons, où le nombre des leucocytes est presque normal.

(1) MAGNUS LEVY, *Virchow's Archiv*, CLII, 1898.

(2) Voir ch. VII. Voir ERBEN, *Zeitschrift f. klin. Med.*, LXVI, 1908.

(3) Voir ch. VII et FIESSINGER et BROUSSOLLE, *Soc. méd. des hôp.*, 18 février 1921.

*La proportion des lymphocytes* est constamment accrue et d'une façon considérable. Dans les formes où le nombre des leucocytes est peu augmenté, on trouve 60 à 80 p. 100 de lymphocytes. Lorsque le nombre des leucocytes atteint des chiffres énormes, dépassant 100.000 par exemple, la proportion des lymphocytes atteindra le plus souvent 90, 95, 99 p. 100. Il est des cas où l'on ne trouve même qu'un leucocyte à noyau polymorphe pour plusieurs centaines

de lymphocytes. Toutefois, le chiffre des lymphocytes n'est pas régulièrement proportionnel au nombre absolu des leucocytes.

Les lymphocytes qui forment la majorité des cellules sanguines ont les caractères de ceux du sang normal. Pourtant, à côté des petits lymphocytes typiques, on rencontre en nombre plus faible des cellules plus volumineuses, à cytoplasme basophile peu développé, à gros noyau

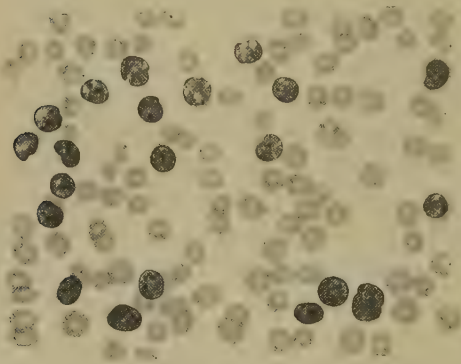


FIG. 633. — Sang d'homme. Lymphocytémie chronique. Sang fixé frais par les vapeurs osmiques. Éosine, hématoxyline. 500 diam.

et qui rappellent les myéloblastes. Ce sont des cellules lymphoïdes indifférentes (leucoblastes ou petits myéloblastes), qui peuvent provenir de n'importe quelle partie du tissu lymphoïde hyperplasié. A ces cellules peuvent se joindre des cellules de Türk et des cellules qui, par la disposition du réseau chromatique dans le noyau et par les caractères du cytoplasme rappellent plus ou moins les cellules plasmatiques ; il s'agit là de formes aberrantes. Les leucoblastes sont en nombre variable ; ils peuvent apparaître parfois en nombre plus grand ; ils dominent, comme nous le verrons, dans la leucémie aiguë. On peut trouver aussi des lymphocytes à noyau en bissac, profondément échancré. Ils sont décrits souvent sous le nom de cellules de Rieder.

A côté des lymphocytes, on trouve constamment des polynucléaires et des éosinophiles semblable à ceux du sang et des globules rouges nucléés dont la grande majorité sont des normoblastes ; exceptionnellement, on pourra trouver quelques mégakaryoblastes. Enfin, on pourra même observer, particulièrement chez les jeunes sujets, quelques myélocytes dont la présence en petit nombre ne modifie pas l'aspect caractéristique de la lésion sanguine ; on ne peut parler là de formes

intermédiaires. Les globules rouges nucléés, sauf dans des cas exceptionnels, ou au moment de crises particulières, sont moins nombreux que dans la myélocytémie. Les figures de mitose des globules rouges nucléés et des cellules lymphoïdes sont exceptionnelles. La réaction des protéases et des peroxydases leucocytaires est négative (1).

L'anémie est presque constante ; elle peut manquer dans les phases premières de la maladie, surtout lorsque celle-ci marche lentement. Son intensité n'est pas en rapport avec le nombre des globules blancs ; cependant c'est dans les formes où le nombre des leucocytes est très élevé qu'on observe en général les diminutions les plus accentuées du nombre des hématies et du taux de l'hémoglobine.

L'état du sang, au point de vue de son aspect histologique, est dans la lymphocytémie, comme dans la myélocytémie, parfaitement tranché ; on a parfois décrit des formes mixtes, intermédiaires, mais ce sont là des faits rares, et qui parfois correspondent simplement à des modifications momentanées, dues à des complications intercurrentes. Cependant, à côté de la myélocytémie et de la lymphocytémie, qui sont des maladies chroniques, on a observé des leucémies aiguës dans lesquelles le sang paraît avoir une constitution histologique spéciale ; nous les décrirons à part.

### LÉSIONS DES TISSUS ET DES ORGANES

Les leucémies étant des maladies à évolution à peu près fatale, on a eu souvent l'occasion de vérifier à l'autopsie les lésions des organes hématopoïétiques, que leur hypertrophie faisait déjà soupçonner pendant la vie du sujet.

**Moelle osseuse.** — Dans la myélocytémie, la moelle des os présente le plus souvent des modifications considérables, déjà très apparentes à la seule inspection des os longs. Le canal diaphysaire du fémur, de l'humérus, est rempli d'une pulpe gris-violacée, très friable, ressemblant un peu aux caillots que l'on trouve dans le cœur et tout à fait distincte de la moelle fœtale, beaucoup plus rouge et plus fluide. Cette moelle pulpeuse, violacée, ne devient rouge qu'à l'air, comme la section de la rate dans les mêmes conditions. Elle

(1) Voir ch. VII.

remplit ordinairement tout le canal diaphysaire ; elle existe aussi dans les cavités des os spongieux qui souvent cependant contiennent une pulpe plus rouge et ayant gardé un peu l'aspect de la moelle normale.

L'examen histologique, sur des empreintes ou mieux sur des

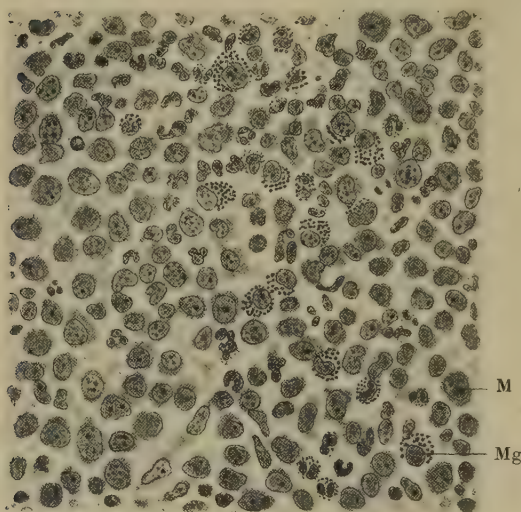


FIG. 634. — Myélocytémie. Coupe de la moelle humérale.

M, myéloblaste ; — Mg, myélocyte granuleux. 440 diam.

coupes, montre des modifications hyperplasiques considérables : la graisse a disparu, les myélocytes dominent ; on y distingue tous leurs stades d'évolution et de nombreuses mitoses. A côté d'eux, on observe, en assez grand nombre, des leucocytes polynucléaires et éosinophiles, des globules rouges nucléés et quelques lymphocytes. On y rencontre aussi des mégacaryocytes. Les éléments en pycnose et les résidus nucléaires ne sont pas rares. Quant au pigment sanguin, libre ou phagocyté, il

ne paraît pas beaucoup plus abondant que dans la moelle rouge ordinaire.

Les cellules lymphoïdes germinales (myéloblastes et myélocytes) sont très nombreuses et se multiplient avec activité. Les formes évolutives, d'une manière générale, sont les mêmes que dans la moelle en activité ; toutefois, il n'est pas rare de rencontrer des formes aberrantes, par exemple, des myélocytes de grande taille, dont le noyau rappelle celui des polynucléaires et se trouve distinct du noyau des mégacaryocytes.

On peut rencontrer dans ce tissu des hémorragies ; cependant, les lésions vasculaires n'ont jamais été déterminées avec précision et c'est un peu théoriquement que, depuis les premières observations de *Neumann* (1), on les a admises, pour expliquer la passage des cellules immatures dans le sang.

(1) NEUMANN, *Archiv der Heilkunde*, XI, 1870.



On a cité des observations dans lesquelles cette hyperplasie de la moelle diaphysaire n'avait pas été trouvée à l'autopsie (1); mais dans ces cas, rares, on a constaté l'existence de nombreux foyers myéloïdes dans la rate, le foie, les ganglions, et il est bien probable aussi que la moelle des os spongieux (vertèbres, sternum, côtes, etc.) participait à la formation des nouvelles cellules apparues en grand nombre dans le sang.

Dans la lymphocytémie, on trouve aussi presque toujours la cavité diaphysaire des os longs remplie par une moelle pulpeuse, rouge, grisâtre ou violacée, friable, d'aspect lymphoïde. A l'examen microscopique, elle apparaît surtout formée de lymphocytes; le plus grand nombre d'entre eux sont de petite taille et semblables à ceux du sang; d'autres sont plus grands, et il en est qui par leurs caractères se rapprochent des myéloblastes. A côté d'eux, on trouve de place en place, de gros myéloblastes, des myélocytes.

Ces cellules se trouvent plongées dans un tissu conjonctif fibrillaire plus abondant que dans la moelle osseuse de la myélocytémie; par places, ce tissu de charpente rappelle la moelle conjonctive ou fibreuse; les cellules adipeuses sont rares. Cette transformation lymphoïde de la moelle osseuse, qui correspond à une véritable métaplasie, n'est pas toujours complète ni généralisée à toute la moelle du canal diaphysaire; on peut trouver des points où la moelle a conservé sa structure habituelle, et d'autres où la transformation n'est qu'ébauchée et montre seulement de petits foyers lymphoïdes. Par contre, ces transforma-

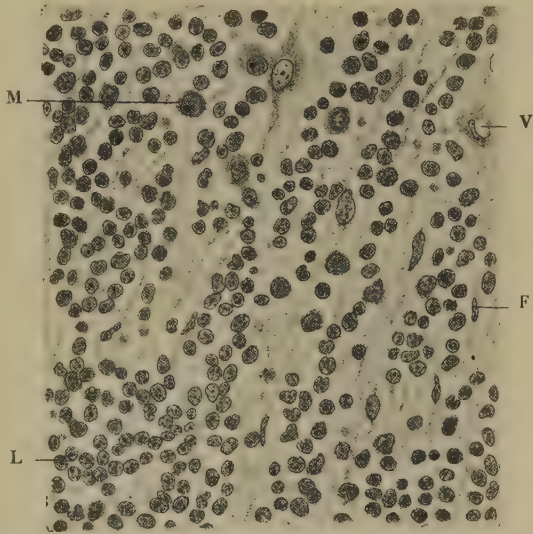


FIG. 635. — Lymphocytémie. Coupe de la moelle fémorale.

M, myéloblaste; — L, lymphocytes; — F, cellule conjonctive (fibroblaste); — V, vaisseau sanguin. 440 diam.

(1) LEHDORFF UND ZAK, *Folia hæmatologica*, IV, 1907, et *Berliner Klin. Woch.*, 1908; — REHN, *Ziegler's Beiträge*, XLIV, 1908; — BUTTERFIELD, *Deutsches Archivf. klin. Medicin*, XCII, 1908.

tions peuvent atteindre aussi les os spongieux (1). Dans certains cas, cette transformation a paru manquer (2).

**Ganglions lymphatiques.** — Dans la myélocytémie, les ganglions périphériques et superficiels, ceux du cou en particulier, sont rarement hypertrophiés et apparents, comme dans la lymphocytémie. Beaucoup d'entre eux présentent cependant des modifications structurales. Ces modifications hyperplasiques sont très fréquentes au niveau des ganglions abdominaux et en particulier des ganglions mésentériques. L'architecture normale du ganglion est très souvent conservée, mais dans les cordons lymphoïdes de la substance médullaire on trouve des globules rouges nucléés, des polynucléaires, des cellules ayant les caractères des myéloblastes et des myélocytes et des mégacaryocytes. Dans des cas plus rares, cette transformation myéloïde s'étend à la substance corticale dont les follicules restent souvent bien apparents. Dans les myéloblastes, les myélocytes et les globules rouges nucléés, on peut observer des figures de mitose comme dans la moelle osseuse, et comme dans la moelle également, les formes de transition sont visibles, de sorte qu'on peut conclure que ces différentes cellules sont nées sur place. Il s'agit d'une évolution particulière des cellules lymphoïdes (3).

Dans la lymphocytémie, les modifications des ganglions sont toujours plus accentuées, plus généralisées, que dans la myélocytémie; les groupes superficiels sont atteints comme les groupes profonds. L'hypertrophie des ganglions cervicaux est ordinairement la première apparente et elle constitue souvent le premier symptôme de la maladie. Quand elle est très accentuée, elle élargit et déforme la base du cou, donnant au malade un facies spécial. Il est rare que l'hypertrophie soit limitée aux groupes superficiels. Les ganglions médiastinaux et mésentériques sont atteints le plus souvent. Dans certains cas, les ganglions abdominaux ou les ganglions du médiastin peuvent former de véritables tumeurs, constituées par des ganglions hypertrophiés et confluent, capables d'exercer des compressions sur les organes voisins et de donner à la maladie un aspect clinique particulier.

(1) Voir PINKUS, Leucémie, in *Pathologie* de NOTHNAGEL, VIII, 1901; — STERNBERG, *Ergebnisse d. Path.* de LUBARSCH et OSTERTAG, 1903; — HELLY, in *Specielle Path.* de NOTHNAGEL.

(2) EICHHORST, *Virchow's Archiv*, CXXX, 1892; — HIRSCHLAFF, *Deutsches Archiv f. klin. Medizin*, LXII, 1899.

(3) Le terme de *métaplasie myéloïde* convient bien à cette transformation tissulaire. Celui de *reviviscence*, employé par DOMINICI, s'applique moins justement, car le ganglion lymphatique du fœtus n'a pas la structure de la moelle osseuse.

Dans la plupart de ces ganglions hypertrophiés, on trouve en général, aux autopsies, des lésions déjà très avancées. L'architecture du ganglion est peu reconnaissable. On ne distingue plus ni substance corticale ni substance médullaire; les cordons médullaires, les follicules et les sinus ne sont plus reconnaissables. On observe seulement un tissu lymphoïde assez compact dont la charpente réticulée, en certains points, bien apparente, contient surtout des lymphocytes, auxquels se joignent quelques leucocytes éosinophiles. La plupart de ces lymphocytes ont l'aspect des petits lymphocytes du tissu lymphoïde habituel; beaucoup cependant sont plus gros, ont un noyau nucléolé, volumineux, un cytoplasme basophile et rappellent les cellules lymphoïdes germinatives (leucoblastes). Ces cellules présentent des mitoses disséminées. La capsule du ganglion est épaissie et infiltrée de cellules lymphoïdes. Dans quelques ganglions, qui paraissent représenter un stade plus avancé de la lésion, on peut voir la masse lymphoïde très irrégulièrement divisée en segments par des cloisons conjonctives reliées à la capsule.

**Rate.** — La rate est toujours hypertrophiée dans la myélocytémie et elle pèse souvent plusieurs kilogs. C'est cette tumeur splénique qui dans la plupart des cas, constitue le premier symptôme de la maladie. A la coupe, sa consistance est plus grande et plus homogène que celle de la rate normale, même sans sclérose bien apparente; elle est quelquefois dure et scléreuse.

A l'examen histologique, la structure apparaît homogène; les corpuscules de Malpighi et les cordons de la pulpe sont le plus souvent peu apparents. Dans ce tissu lymphoïde où les lymphocytes sont encore nombreux, on trouve des éléments plus volumineux rappelant les leucoblastes et les myéloblastes, montrant des figures de mitose, des polynucléaires, des mégacaryocytes, des foyers de myélocytes granuleux et des globules rouges nucléés. Cette transformation myéloïde ou métaplasie myéloïde a, dans la rate humaine, une certaine importance, car elle est rare en dehors de la leucémie myélogène (1).

A ces modifications se joignent dans certains cas des lésions de sclérose interstitielle plus ou moins accentuées et des amas de pigment ferrique, en général inclus dans des phagocytes. Parfois les lésions de sclérose dominant et la rate est moins volumineuse (2).

(1) Alors que chez certains animaux (lapin, rat, cobaye) on peut la faire apparaître par des hémorragies ou des infections expérimentales. Voir DOMINICI, *XIII<sup>e</sup> Congrès int. de médecine*, Paris, 1900, et *Presse médicale*, 21 juillet 1900.

(2) MÉNÉTRIER et AUBERTIN, *Arch. de méd. exp.*, 1906, et *Leucémie myéloïde*, p. 112; — JOUSSET, *S. méd. des hôp.*, 1905; — BANTI, *Centralblatt f. allg. Pathologie*, 1904.



Les lésions dégénératives des leucocytes, ici, comme dans les ganglions et comme dans la moelle, ne sont pas rares ; elles sont surtout représentées par la pycnose et la fragmentation nucléaire. Ces lésions de nécrose sont naturellement plus nombreuses dans les rates qui ont été exposées à l'irradiation.

L'hypertrophie de la rate est toujours beaucoup moins accentuée dans la lymphocytémie ; mais la structure de l'organe est modifiée aussi. En général, elle est le siège d'une hyperplasie lymphoïde qui, comme dans la myélocytémie, a surtout pour point de départ le tissu de la pulpe. Dans les cas les plus accentués, la structure apparaît presque homogène ; à côté de lymphocytes typiques, on trouve de nombreuses cellules lymphoïdes germinatives ou leucoblastes. Les mitoses sont nombreuses et assez disséminées. A ces lésions hyperplasiques peuvent s'ajouter, comme dans les ganglions, un certain degré de sclérose interstitielle.

**Modifications des organes lympho-épithéliaux. Tissu lymphoïde du tube digestif. Amygdales. Plaques de Peyer. Appendice. Thymus.** — Le tissu lymphoïde du tube digestif, celui des amygdales, des follicules clos, des plaques de Peyer, de l'appendice, est très souvent hyperplasié dans les leucémies.

Le plus souvent, il s'agit d'une hyperplasie simple, dans laquelle les formes jeunes, germinatives (leucoblastes), sont seulement plus nombreuses. Dans la myélocytémie, on peut trouver parfois, dans ce tissu, des foyers de globules rouges nucléés et de leucocytes granuleux semblables aux myélocytes.

Les tumeurs lymphoïdes du médiastin sont fréquentes dans la lymphocytémie ; elles sont généralement formées aux dépens des ganglions. On trouve quelquefois dans ces tumeurs des restes de thymus englobés, avec corpuscules de Hassall reconnaissables. Mais il s'agit là simplement de thymus en involution physiologique ; dans bien des cas, du reste, on ne trouve pas de corpuscules de Hassall au milieu des tumeurs médiastinales. Il n'est donc pas absolument certain que le thymus participe à la formation de ces lymphomes ; la persistance ou la reviviscence de cet organe que l'on a signalée bien des fois dans la lymphocytémie, ne représente peut-être que le stade physiologique de l'involution correspondant à l'âge du sujet (1).

**Foie et reins. Glandes salivaires.** — Le foie et les reins sont très fréquemment atteints dans les leucémies. Dans la myélocytémie, le

(1) Voir ch. xv.



foie est généralement énorme. La lésion la plus apparente est la congestion des capillaires et des veines sus-hépatiques dans lesquels s'accumulent de nombreux leucocytes et myélocytes semblables à ceux du sang. Ces modifications sont si apparentes que le diagnostic de leucémie peut être fait parfois après la mort d'après l'examen histologique du foie. Cette congestion chronique entraîne une atrophie des travées hépatiques, surtout dans le centre du lobule. Dans les cellules des travées, on trouve du pigment biliaire et du pigment ferrique. A ces lésions s'ajoute parfois l'infiltration du tissu conjonctif des espaces portes par des cellules lymphoïdes au milieu desquelles on peut rencontrer des myéloblastes et des myélocytes granuleux. Ces lymphomes des espaces portes sont en général plus abondants et plus étendus dans la lymphocytémie.

Les reins sont en général volumineux et pâles, parfois hémorragiques. Dans les capillaires congestionnés, on observe des leucocytes accumulés. Les cellules des tubes contournés montrent souvent des lésions dégénératives. Dans le tissu conjonctif qui sépare les tubes glandulaires, on observe des lymphomes, surtout étendus dans la lymphocytémie. Il n'est pas rare d'observer leur disposition plus ou moins régulière autour des glomérules et autour des vaisseaux.

Le tissu lymphoïde n'est pas rare non plus, dans les glandes salivaires qui du reste, chez l'homme, la parotide particulièrement, en contiennent déjà normalement (1).

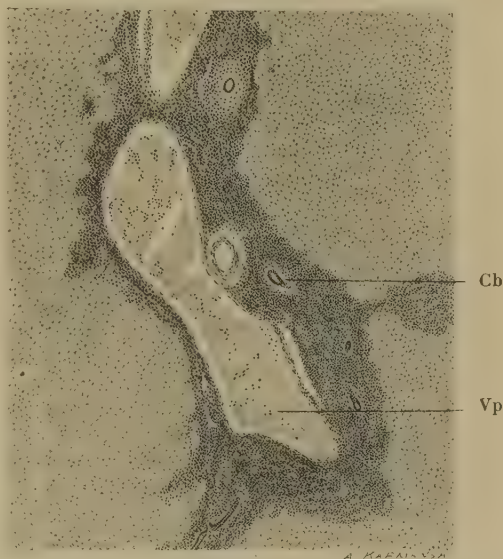


FIG. 636. — Lymphocytémie. Coupe du foie. Espace porte infiltré de cellules lymphoïdes.

Vp, veine porte ; — Cb, canalicule biliaire à gauche duquel on voit la coupe de l'artère hépatique. 50 diam.

(1) L'infiltration lymphoïde des glandes salivaires et lacrymales qu'on observe dans la maladie de Mikulicz ne semble avoir aucun rapport avec les leucémies.

**Tractus respiratoire.** — Les capillaires

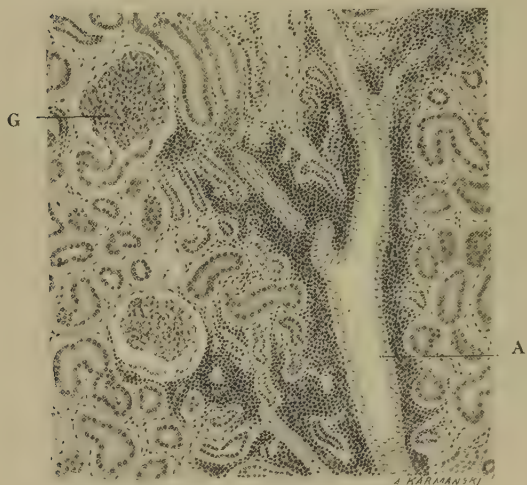


FIG. 637. — Lymphocytémie. Coupe sagittale du rein ; substance corticale.

G, glomérule ; — A, artère interlobulaire sectionnée suivant son axe ; le tissu conjonctif qui l'entoure est infiltré de cellules lymphoïdes. 110 diam.

du poumon, comme ceux du foie, apparaissent souvent congestionnés et on y retrouve accumulés des leucocytes analogues à ceux qu'on rencontre dans le sang périphérique. Comme dans le foie, on peut donc retrouver sur les coupes, dans la lumière des petits vaisseaux, des myélocytes dans la myélocytémie ; à côté d'eux, on a vu parfois des mégacaryocytes, qui ont été rencontrés également dans les capillaires du foie. L'abondance des leucocytes dans le sang peut donner lieu dans le poumon

à des hémorragies qui, en raison du grand nombre des leucocytes contenus dans le sang, ont un aspect particulier. Les « apoplexies blanches » ont été décrites parfois à tort comme des myélomes. On peut observer, dans le tissu conjonctif du poumon, et aussi dans la muqueuse du larynx, de la trachée et des bronches, des infiltrations lymphoïdes diffuses. Ces infiltrations lymphoïdes peuvent intéresser aussi la plèvre, d'où l'explication de la nature de certains épanchements.

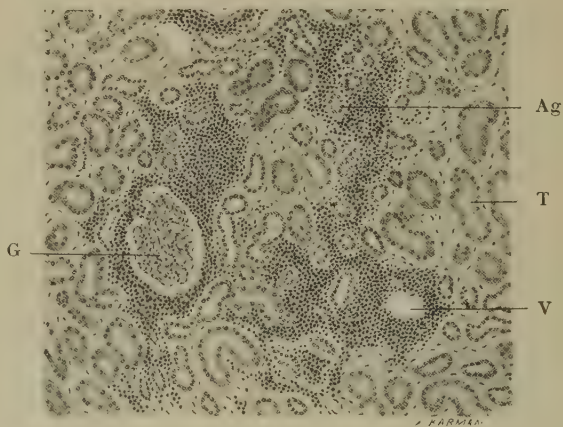


FIG. 638. — Lymphocytémie. Substance corticale du rein. G, glomérule ; — V, veine coupée transversalement ; — T, tube contourné ; — Ag, anse grêle de Henle. Le tissu conjonctif est infiltré de cellules lymphoïdes, particulièrement autour de la veine et du glomérule. 90 diam.

**Cœur et vaisseaux. Thromboses leucémiques.** — Le tissu conjonctif du cœur peut être envahi par des lymphomes, surtout dans la lymphocytémie. Dans certains cas, il s'agit de lymphomes circonscrits occupant l'épaisseur du myocarde. Dans d'autres, l'organe est envahi par une infiltration lymphoïde diffuse, parfois généralisée, formant des traînées entre les faisceaux musculaires et s'insinuant entre les fibres, qu'elle dissocie (1). La paroi des gros vaisseaux qui partent du cœur peut être infiltrée aussi de la même façon.

L'accumulation des leucocytes dans les vaisseaux donne lieu parfois, surtout dans la myélocytémie, à des thromboses spéciales dans lesquelles les lésions de la paroi vasculaire ne semblent pas intervenir (2). Dans le caillot primitif, le grand nombre des leucocytes masque souvent le réseau fibrineux. Ces thromboses sont distinctes des simples stases leucocytaires qui se voient dans les capillaires et même dans les veines et qui ne s'accompagnent pas de précipitation de la fibrine. En plus des thromboses veineuses périphériques, on a signalé dans la myélocytémie la formation possible de caillots dans le cœur droit, soit directement, soit à la suite d'une embolie; cette thrombose peut causer la mort subite.

La stase des leucocytes dans les petits vaisseaux se rencontre du reste dans tous les organes; les capillaires sont injectés de globules blancs. Elle explique les hémorragies qu'on peut trouver dans des organes très divers (muscles, centres nerveux, oreille interne, rétine, etc.); avec les lymphomes du tissu conjonctif, elle constitue la lésion la plus habituelle constatée dans les organes glandulaires (glandes salivaires, testicule, thyroïde, etc.) dont les cellules propres sont en général peu touchées.

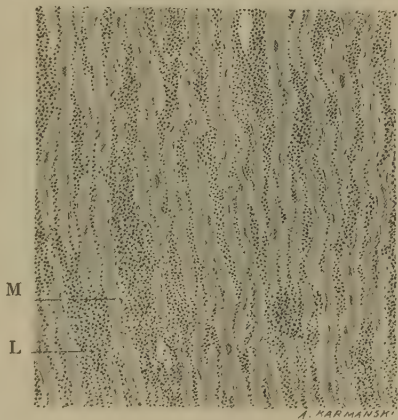


FIG. 639. — Leucémie. Coupe du myocarde.

M, fibres musculaires coupées longitudinalement; — L, tissu lymphoïde intermédiaire aux fibres musculaires. 75 diam.

(1) SEELIG, *Deutsches Archiv f. klin. Medizin*, LIV, 1895; — COCHINAL et JOLLY, *Soc. an.*, mars 1906; — GEFFRIER et JOLLY, *Soc. an.*, mars 1906.

(2) MÉNÉTRIER et AUBERTIN, *l. c.*, p. 90. Ces thromboses paraissent cependant d'origine infectieuse.



**Tissu conjonctif. Peau.** — L'infiltration du tissu conjonctif par des cellules lymphoïdes peut s'observer dans toute l'étendue du corps; tous les organes, les membranes péritonéales, les interstices musculaires peuvent montrer cette lésion. Elle peut se présenter, soit sous forme diffuse, l'infiltration lymphoïde se faisant de préférence autour des vaisseaux, soit sous forme circonscrite (lymphomes, tumeurs lymphoïdes). Le plus souvent, ces lymphomes ne

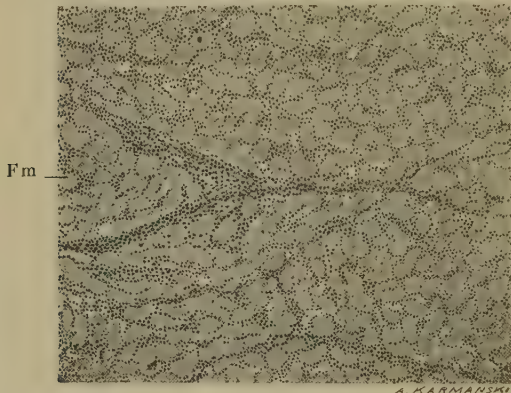


FIG. 640. — Myélocytémie. Myocarde. Faisceaux musculaires (Fm) sectionnés transversalement et séparés les uns des autres par du tissu conjonctif infiltré de cellules lymphoïdes. 75 diam.

contiennent que des lymphocytes et des lymphoblastes; dans la myélocytémie, on peut y trouver des éléments myéloïdes différenciés (1).

C'est surtout au niveau du tissu conjonctif sous-cutané que ces tumeurs leucémiques sont intéressantes à considérer, parce qu'elles sont apparentes pendant la vie du malade.

Les manifestations cutanées que l'on peut observer dans les leucé-

mies sont très variées. Sans parler des hémorragies, des prurigo, exanthèmes (2), et des érythrodermies diverses (3), nous retiendrons seulement les infiltrations lymphoïdes et tumeurs leucémiques. Les tumeurs leucémiques cutanées peuvent se présenter sous des aspects très variés, soit sous forme de petites tumeurs disséminées et superficielles, évoluant lentement, ayant peu de tendance à l'ulcération, soit sous forme de tumeurs plus volumineuses, isolées ou multiples, intéressant le derme et l'hypoderme et ayant parfois une grande tendance à la nécrose et à l'ulcération. La structure de ces lymphomes est celle du lymphadénome en général: dans la charpente conjonctive réticulée, souvent peu apparente et peu caractéristique, on trouve des lymphocytes et des lymphoblastes. Les figures de mitose

(1) Il est très rare d'observer de véritables myélomes. Voir LETULLE et HALBRON, *Soc. méd. des hôp.*, 23 juin 1905.

(2) Décrits sous la dénomination de leucémides. Voir: AUDRY, *Ann. Dermatologie*, 1902; — GERMÈS, Th. Toulouse, 1902; — DUBREUILH, *Ann. de dermatologie*, 1905.

(3) DARIER, *Précis de dermatologie*, 2<sup>e</sup> éd., 1918; — NANTA, *Ann. de dermatologie*, 1912; — NICOLAU, *Ann. de dermatologie*, 1904.



sont répandues partout, il n'y a pas de véritables centres germinatifs. L'apparition de ces tumeurs lymphoïdes cutanées appartient surtout et presque exclusivement à la lymphocytémie. On les voit aussi très souvent dans des formes cliniques où les modifications leucémiques du sang n'ont rien de caractéristique ; ce sont les lymphomatoses que nous étudierons plus loin. Par leur structure et leur évolution, ces tumeurs lymphoïdes cutanées se relient insensiblement aux lymphosarcomatoses et sont voisines aussi du mycosis fongoïde.

**Sang du cadavre. Cristaux de Charcot.** — Dans le sang du cadavre et dans les organes lymphoïdes, particulièrement dans la moelle osseuse et dans la rate, on observe au microscope des cristaux particuliers qui ont été vus pour la première fois par *Charcot* et *Robin* (1), dans le sang du cœur et dans la rate, à l'autopsie d'un malade atteint de leucémie. Ces cristaux appartiennent surtout à la myélocytémie ; ils ne semblent pas avoir été encore vus dans la lymphocytémie. On ne les trouve jamais dans le sang sur le vivant (2) alors qu'il est facile en général de les voir dans le sang, la moelle osseuse et la rate du cadavre, dans des dissociations de tissu frais ou sur les coupes de tissus fixés. Ils semblent prendre naissance au cours de la nécrose cadavérique dans le sang leucémique et dans le tissu lymphoïde.

Ils apparaissent comme des corps incolores peu réfringents, losangiques. Une étude attentive montre qu'ils ont la forme d'une double pyramide à base hexagonale ; le nombre des facettes est très facile à compter lorsque sur les coupes histologiques, le cristal a été sectionné transversalement à son grand axe (3). L'angle du sommet de la pyramide est voisin de 20° ; l'angle de réunion des facettes des deux pyramides est voisin de 60°. La dimension de ces cristaux est très variable ; les plus grands atteignent 20  $\mu$ , 30  $\mu$  et plus ; les

(1) CHARCOT et ROBIN, *S. de Biologie*, avril 1853 ; — CHARCOT et VULPIAN, *Gaz. hebdomadaire de médecine et de chirurgie*, 23 nov. 1860 ; — NEUMANN, *Archiv f. mikr. Anatomie*, II, 1866, et *Archiv der Heilkunde*, XI, 1870 ; — ZENKER, *Deutsches Archiv f. klin. Medizin*, XVIII, 1876.

(2) Ils peuvent se produire dans les préparations de sang frais abandonnées plusieurs jours *in vitro*. Voir COHN, *Deutsches Archiv f. klin. Medizin*, LIV, 1895. Leur absence dans la lymphocytémie ne doit avoir rien d'absolu car Cohn les a rencontrés dans les ganglions d'un malade porteur d'un lymphome malin. On les a observés dans les liquides d'exsudats, dans la myélocytémie (ascite, liquide pleural) et dans le sang de la ponction de la rate. SABRAZÈS les a observés dans un hématome formé pendant la vie (*Gaz. hebdomadaire des sciences médicales de Bordeaux*, septembre 1904).

(3) Ces cristaux ont été décrits par Charcot, Zenker, comme octaédriques et Neumann parle d'une pyramide à quatre pans. D'après mes observations, il s'agit de doubles pyramides à base hexagonale. C'est aussi la forme que leur assigne Cohn, d'après ses observations cristallographiques. Ces cristaux montrent la double réfringence quand on les observe avec l'oculaire polariseur.

plus petits se rapprochent, par leurs dimensions, des granulations leucocytaires. Ils sont insolubles dans l'eau froide, l'éther, l'alcool (1), le xylol, les solutions formolées, bichromatées et d'une manière générale dans la plupart des réactifs fixateurs histologiques contenant peu d'acide acétique. Ils sont solubles dans l'eau chaude (à partir de 60°), la plupart des acides étendus (acétique, lactique, chlorhydrique, etc.), la lessive de potasse, de soude et d'ammoniaque. Sur les coupes histologiques de tissus fixés, on les colore facilement par les couleurs plasmatiques; ils prennent l'éosine dans les doubles colorations usuelles, l'acide picrique dans les mélanges picro-fuchsine acide,

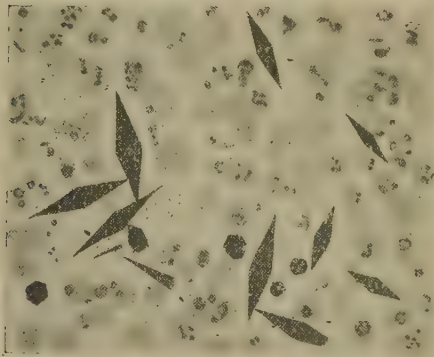


FIG. 641. — Coupe d'un foyer de nécrose situé dans une rate accessoire. Cristaux de Charcot colorés par l'hématoxyline ferrique. Les cristaux sectionnés en travers apparaissent sous forme de champs hexagonaux. 665 diam.

picro-ponceau et se colorent très bien en gris ou en noir par l'hématoxyline au fer. Ces cristaux n'existent pas seulement dans le sang et dans les viscères du cadavre leucémique; on peut les observer aussi, sur le cadavre, dans la moelle osseuse. Ils peuvent prendre naissance dans des fragments de moelle conservés longtemps *in vitro* (2). Ils commencent à apparaître au bout de quelques jours. On les a trouvés souvent aussi dans les crachats asthmatiques (3).

J'ai eu l'occasion de les observer dans des rates accessoires en voie de nécrose prélevées au cours d'une opération chirurgicale (4). Ils peuvent donc apparaître sur le vivant, mais semblent un produit formé pendant la nécrose ou l'autolyse des tissus (5).

La substance qui constitue ces cristaux est encore indéterminée chimiquement; elle provient presque certainement des leucocytes et dérive probablement des nucléo-protéides leucocytaires. La ressemblance des réactions colorantes de ces cristaux avec celles des gra-

(1) Dans les pièces conservées depuis longtemps dans l'alcool, ils peuvent être altérés.

(2) NEUMANN, *Centralblatt f. die med. Wiss.*, VII, 1869.

(3) LEYDEN, *Virchow's Archiv*, LIV, 1872. On les a vus aussi dans le pus de l'empyème pleural, dans le carcinome utérin, dans les polypes du nez, dans les fèces, etc.

(4) JOLLY, *Bulletin de l'Ass. fr. pour l'étude du cancer*, VIII, 1919.

(5) On les a vus sur le vivant dans le suc splénique retiré par ponction et dans des hématomes (SABRAZÈS, *Gaz. hebdomadaire de médecine et de chirurgie*, septembre 1904).

nulations éosinophiles des leucocytes, la coïncidence fréquente de leur existence avec la présence de cellules éosinophiles dans les tissus, l'aspect cristalloïde des granulations acidophiles dans certains leucocytes, ont fait supposer depuis longtemps que leur constitution chimique est voisine de celle des granulations éosinophiles (1); mais le fait n'est pas démontré. Leur origine leucocytaire est à peu près certaine; mais il est fort probable que différentes variétés de cellules lymphoïdes sont capables de leur donner naissance. Dans certains cas, dans les foyers nécrotiques du tissu lymphoïde formés pendant la vie, on peut les voir dans l'intérieur des plasmodies; il est probable que leur apparition a succédé à la nécrobiose des leucocytes et que secondairement, ce sont les cristaux, qui en tant que corps étrangers, ont provoqué la formation des cellules géantes.

On a parfois voulu identifier les cristaux de Charcot aux cristaux trouvés dans le liquide séminal et dans la prostate par divers auteurs, et aussi avec les cristaux spéciaux du sperme étudiés par Florence (2); mais ces divers cristaux sont différents. Les cristaux du sperme sont formés par des substances d'origine nucléaire contenues dans ce liquide. Les uns et les autres malgré des différences dans leur aspect et dans leurs réactions seraient donc ainsi formés par des dérivés des nucléines.

**Etat des échanges dans les leucémies.** — Parmi les modifications des échanges que l'on peut observer au cours des leucémies, le fait le plus intéressant est l'apparition dans le sang de produits de désintégration des substances protéiques et surtout l'apparition en grande quantité dans le sang et dans les urines, de l'acide urique, que l'on considère aujourd'hui comme un produit de la dégradation des nucléoprotéides (3). Cet acide serait d'origine nucléinique et il

(1) BENNO LEVY, *Zeitschrift f. klin. Medicin*, XX, 1900. Cf. aussi SCHWARZ, *Ergebnisse der allgemeinen Pathologie*, XVI, 1914. La coexistence des leucocytes éosinophiles et des cristaux n'a rien d'absolu. KOBERT (*Das Wirbeltierblut in mikrokristallographischer Hinsicht*, Stuttgart, 1901) les a obtenus *in vitro* avec du thymus dissocié dans de l'eau salée et conservé à 37° en tubes scellés.

(2) Pour la différenciation de ces cristaux, voir KOBERT, *l. c.*, et FLORENCE, *Du sperme et des taches de sperme en médecine légale*, Paris, 1897. L'addition d'une goutte de solution iodo-iodurée à un peu d'extrait aqueux de tache de sperme provoque la formation de cristaux microscopiques, très analogues aux cristaux d'héméine par leur forme. Ce sont les cristaux de Florence, formés aux dépens de dérivés de la nucléine du sperme. On en obtient de semblables avec d'autres substances riches en nucléines. Les cristaux de Böttcher seraient formés de phosphates de spermine. Les cristaux de Florence paraissent formés par de la choline.

(3) Voir surtout : LAMBLING, *Biochimie*, 3<sup>e</sup> éd., 1921; — HORBACZEWSKI, *Sitz. Ak. der Wiss. Wien. III Ab.*, Bd. C, 1891; — ERBEN, *Zeitschrift f. Klin. Medicin*, XL, 1900, et LXVI, 1908.

MAGNUS LEVY, *Virchow's Archiv*, CLII, 1898; — MORACZEWSKI, *Virchow's Archiv*, CLI, 1898. Cette élimination d'acide urique est du même ordre que celle qui se produit pendant la période de résorption des exsudats purulents, dans la pneumonie suppurée par exemple.

proviendrait ici de la destruction des leucocytes. Cette destruction se produit avec intensité dans les tissus. La quantité d'acide urique éliminée par les urines n'est donc pas en rapport avec le nombre des leucocytes contenus dans le sang, puisqu'elle dépend de la quantité des leucocytes détruits. Elle augmente à la suite de la radiothérapie (1).

Malgré l'anémie, constante, et souvent très grande, les échanges respiratoires s'éloignent peu de l'état normal (2). La quantité d'hémoglobine contenue dans le sang suffit à prendre à l'air extérieur la quantité d'oxygène nécessaire à l'organisme; mais le travail des globules rouges est naturellement plus intense, et leur usure est probablement plus rapide.

### ÉVOLUTION DES LEUCÉMIES

La myélocytémie est une maladie chronique, à évolution relativement courte, comparable à celle des tumeurs malignes; la mort survient ordinairement en deux ou trois ans. Le début est insidieux; c'est la tumeur splénique, constante, qui attire l'attention; les hypertrophies ganglionnaires apparentes sont rares; le foie est volumineux; les hémorragies diverses sont fréquentes. Pendant une période, quelquefois longue, la maladie est bien supportée; puis l'amaigrissement survient et les sujets meurent, dans un état cachectique, souvent emportés par des complications infectieuses.

On a observé des formes rapides (3), évoluant en quelques mois, avec des complications nombreuses. On a même décrit des formes aiguës, fébriles (4) et des formes frustes, avec lésions peu intenses du sang; nous les étudierons plus loin (5).

La lymphocytémie évolue aussi en général comme une maladie chronique. Ici, l'hypertrophie de la rate est peu accusée; au contraire, celle des ganglions superficiels est constante et ces tumeurs ganglionnaires modifient l'aspect des lésions et causent parfois des troubles de compression. Le tissu lymphoïde du tube digestif (amygdales, plaques de Peyer) est plus souvent hyperplasié que dans la myélocytémie. Enfin, il n'est pas rare de voir apparaître des lym-

(1) BEAUJARD, Th. Paris, 1905; — ROSENBERGER, *Münchener med. Woch.*, 1906. Il ne se produit pas de tophus chez les leucémiques, mais l'excrétion exagérée d'acide urique a parfois provoqué à la suite de la radiothérapie, des crises de coliques néphrétiques. On a attribué aux « leucotoxines » mises en liberté par la destruction de nombreux leucocytes, le marasme de la période avancée de la maladie.

(2) LAMBLING, *Biochimie*. Voir aussi ch. xvi.

(3) SABRAZÈS, *Gaz. heb. des sc. méd. de Bordeaux*, septembre 1904.

(4) Voir MÉNÉTRIER et AUBERTIN, *l. c.* Les observations publiées, très rares, ne peuvent être acceptées qu'avec quelque réserve.

(5) On a décrit aussi des formes mixtes; certains de ces cas se rapportent à la myélocytémie; d'autres à la leucémie aiguë dont les gros lymphocytes ont été considérés tantôt comme des leucoblastes, tantôt comme des myéloblastes. Pour les leucémies à éosinophiles, voir plus haut.



phomes dans le tissu conjonctif sous-cutané, en des points où n'existent pas de ganglions. L'apparition de ces tumeurs lymphoïdes, susceptibles parfois de s'ulcérer, capables de disparaître et de réapparaître en des points différents, rappelle l'évolution des sarcomes et relie la lymphocytémie aux différentes tumeurs lymphoïdes.

Bien que le nombre des leucocytes du sang soit souvent moins considérable que dans la myélocytémie, les stases leucocytaires et les hémorragies diverses appartiennent aussi au tableau clinique de la lymphocytémie.

Comme la myélocytémie, le lymphocytémie a dans des cas exceptionnels, une marche rapide. Nous examinerons ces faits un peu plus loin à propos de la leucémie aiguë qui, dans le plus grand nombre de cas, représente une forme spéciale de leucémie. Les formes frustes, avec nombre absolu de leucocytes peu ou pas augmenté sont très fréquentes ; elles rentrent dans la catégorie des faits que nous examinerons sous la dénomination de lymphadénie.

**Complications. Exsudats.** — Parmi les complications nombreuses qui peuvent survenir dans les leucémies, nous retiendrons surtout celles qui sont susceptibles de modifier la composition histologique du sang et des liquides des cavités séreuses.

Dans les hématomes, les hémorragies interstitielles, les exsudats hémorragiques, on trouve naturellement, en grand nombre, des leucocytes semblables à ceux du sang, lymphocytes ou myélocytes. Ces cellules peuvent se voir aussi dans les exsudats séreux ou purulents.

Il n'est pas rare de voir apparaître, au cours des leucémies, des exsudats dans les grandes cavités séreuses. Dans certains cas, ces exsudats semblent dus à une simple irritation de voisinage, causée par la présence de lymphomes sous-pleuraux, de tumeurs ganglionnaires abdominales, etc. Ces épanchements (pleurésie, ascite) peuvent être simplement séreux : on y trouve des cellules endothéliales et des leucocytes semblables à ceux du sang ; souvent ils sont hémorragiques, et à côté des cellules endothéliales on trouve de nombreux globules rouges et des leucocytes dont les variétés sont en même proportion que dans le sang ; ces transsudats hémorragiques contiennent ainsi des myélocytes dans la myélocytémie et des lymphocytes dans la lymphocytémie. Dans d'autres cas, ces épanchements sont la conséquence d'une infection secondaire : ils sont alors séro-fibrineux ou purulents. Dans les exsudats séro-fibrineux, on trouve, en majorité, des leucocytes polynucléaires, auxquels se joignent quelques myélocytes, ou des lymphocytes suivant l'état du

sang. Lorsque l'exsudat est purulent, les polynucléaires dominent presque exclusivement. C'est ce que l'on observe aussi dans les abcès cutanés ou sous-cutanés dus à un microbe pyogène banal. La sérosité du vésicatoire qui chez l'homme normal contient environ 20 à 25 p. 100 de leucocytes éosinophiles (1), en contient beaucoup moins chez les leucémiques où elle est formée, comme au cours des infections, surtout par des polynucléaires (2).

**Modifications du sang sous l'influence d'infections intercurrentes.** — La composition histologique du sang peut être modifiée par les infections intercurrentes ou terminales. Dans la myélocytémie, on trouve souvent un abaissement notable du nombre absolu des leucocytes avec augmentation de la proportion des polynucléaires et diminution des myélocytes (3). On a noté aussi la diminution des globules rouges nucléés, la disparition des figures de caryocinèse et l'apparition des cellules en dégénérescence. Ces modifications peuvent se voir aussi dans la lymphocytémie où elles ont un aspect moins régulier, moins constant : lorsque le nombre des leucocytes est peu élevé, on observe souvent, au lieu d'un abaissement, une élévation du chiffre absolu avec augmentation de la proportion des polynucléaires (4).

Le sang peut être modifié aussi, au cours de la maladie, sous l'influence d'une médication et en particulier sous l'influence des rayons X, surtout dans la myélocytémie, à la suite de l'irradiation de la rate. Dans ce cas, on observe une chute du nombre absolu des leucocytes, une diminution de la proportion des myélocytes et une augmentation de celle des polynucléaires. Dans d'autres cas, on a observé, au cours de la myélocytémie, l'apparition de myéloblastes et de leucoblastes (petits myéloblastes), parfois en nombre assez grand pour modifier complètement la composition du sang dont l'aspect peut rappeler alors celui de la leucémie aiguë (5). C'est là,

(1) ROGER et JOSUÉ, *Soc. méd. des hôpitaux*, 1901, et *Presse médicale*, 8 mai 1901.

(2) Le liquide céphalo-rachidien a été plus rarement examiné dans les leucémies. Dans un cas de FERRIER (*S. de Biologie*, 20 juillet 1901) le résultat a été négatif.

(3) E. WEIL, Congrès int. méd. Paris, 1900, et *Gaz. hebdomadaire*, septembre 1900; — GILBERT et E. WEIL, in GILBERT et WEINBERG, I, p. 364; — DOCK, *Am. J. of med. Sc.*, 1904; — SCHUPFER, *Policlinico*, 1905. Il est des cas cependant où l'infection secondaire ne produit aucune modification du sang (voir MÉNÉTRIER et AUBERTIN, *Archives de méd. exp.*, mai 1906). Dans la plupart des cas, l'abaissement du nombre des leucocytes coïncide avec une diminution de volume de la tumeur splénique.

(4) L'augmentation des leucocytes polynucléaires se voit aussi dans la leucémie aiguë; elle coïncide avec un abaissement brusque et parfois avec une poussée de globules rouges nucléés.

(5) RIST et BÉGLÈRE, *S. de Biologie*, 12 mars 1910; — AUBERTIN et GAILLARD, *S. méd. d. H.*, 1913.

en général, un symptôme de mauvais augure et terminal. Cette complication est plus rare dans la leucémie lymphatique chronique (1).

### LEUCÉMIES AIGÜES

**Leucémies à cellules lymphoïdes indifférentes.** — L'évolution des leucémies est, comme nous l'avons vu, presque toujours chronique. Dans des cas rares, cette évolution peut être rapide. Enfin, on a décrit des formes aiguës.

A vrai dire, la myélocytémie n'a presque jamais l'allure d'une maladie aiguë. Dans certains cas rares, on a observé des formes aiguës de lymphocytémie. Le plus souvent cependant, les leucémies aiguës correspondent à une forme spéciale de leucémie, qui se distingue de celles que nous avons décrites plus haut, par son évolution et par les modifications du sang.

Au point de vue clinique, la maladie est remarquable par sa ressemblance avec une maladie

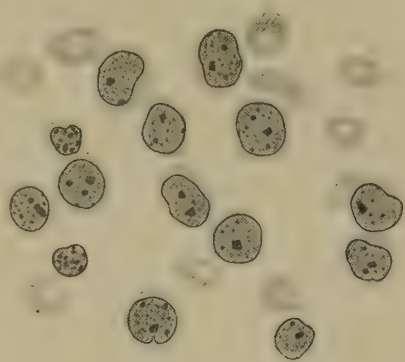


FIG. 642. — Leucémie aiguë. Sang du doigt, fixé frais par un mélange chromo-osmique et coloré par l'éosine-orange-toluidine. Leucoblastes; à gauche, deux petits lymphocytes. 830 diam.

infectieuse aiguë fébrile, par la fréquence des hémorragies diverses, du purpura, des lésions des amygdales, de la stomatite. Comme dans la lymphocytémie, l'hypertrophie de la rate est modérée; mais elle se produit rapidement et est susceptible de régression. Les ganglions superficiels sont souvent augmentés de volume, surtout les ganglions du cou. Mais ces hypertrophies peuvent manquer dans des cas où l'on trouve au contraire à l'autopsie une hypertrophie des ganglions profonds (médiastinaux, mésentériques, etc...). Dans bien des cas, ces symptômes cliniques manquent presque complètement et la maladie a l'aspect d'une anémie grave.

Dans le sang, le nombre des leucocytes est notablement augmenté. Comme dans la lymphocytémie, cette augmentation est souvent modérée (20,50,100.000 par millimètre cube); souvent au contraire elle est très grande (500.000, 800.000). L'anémie est en général

(1) E. WEIL et COSTE, *Soc. méd., des H.*, 1<sup>er</sup> juillet 1921.

intense, avec un chiffre d'hématies très abaissé (1 à 2 millions), une valeur globulaire normale ou légèrement augmentée comme dans les anémies graves.

L'examen morphologique du sang montre une proportion de cellules lymphoïdes considérable, comme dans la lymphocytémie. Les polynucléaires, les cellules éosinophiles, sont peu nombreux. Il est fréquent de trouver quelques myélocytes granuleux. Les globules rouges nucléés existent presque toujours, en nombre plus ou moins grand. Ils sont formés surtout de normoblastes, avec les différents aspects que peut présenter leur noyau; on peut observer aussi des mégalo blastes; comme dans la myélocytémie, leur noyau apparaît parfois en mitose.



FIG. 643. — Leucémie aiguë. Sang du doigt fixé frais. Petit myéloblaste ou leucoblaste. 1.300 diam.

Les cellules lymphoïdes qui forment ici la grande majorité des globules blancs (90 à 95 p. 100 environ) sont, pour une petite part, des lymphocytes semblables à ceux du sang normal. Les autres sont des cellules spéciales, plus grandes, à noyau très volumineux, pauvre en chromatine, nucléolé, à protoplasma prenant plus ou moins les couleurs basiques. Ces cellules sont très semblables à celles que nous avons décrites dans les organes hématopoïétiques sous le nom de *leucoblastes* et de *myéloblastes*. Ce sont des formes germinatives, des cellules embryonnaires (1).

L'aspect de ces cellules est très différent suivant les méthodes employées; elles sont très altérées par la dessiccation, et très difficiles à fixer. Sur les préparations desséchées et colorées par les méthodes au bleu azur, le noyau apparaît uniformément coloré, sans structure; le protoplasma est teinté en bleu pâle. Lorsque le sang a été fixé à l'état frais, par un mélange chromo-osmique par exemple, le noyau apparaît avec sa structure normale; on distingue la membrane, le champ nucléaire bien coloré montrant un réseau de linine extrêmement délicat; la chromatine est répartie en une, deux ou trois masses qui prennent les couleurs nucléaires habituelles mais qui ont une certaine affinité pour les couleurs acides. Dans les préparations bien fixées, on en trouve



Fig. 644. — Leucémie aiguë. Sang du doigt fixé frais. Myéloblaste. 1.300 diam.

(1) Aussi ces formes de leucémie ont-elles été parfois appelées leucémies à gros lymphocytes, leucémies à cellules lymphoïdes embryonnaires indifférenciées.



quelques-unes en caryocinèse. On en voit aussi, mais très rarement, dont le noyau est en pycnose.

Ces cellules lymphoïdes spéciales sont très peu mobiles. Leurs mouvements, de peu d'amplitude et lents, ne se voient qu'à une température de 35° à 37°; ils sont beaucoup moins vifs que ceux des polynucléaires et même que ceux des lymphocytes vrais; ils rappellent ceux des myéloblastes de la leucémie myéloïde (1).

Dans le tissu lymphoïde hyperplasié (ganglions, rate, amygdales, plaques de Peyer, etc.), on trouve ces cellules en très grand nombre, de sorte que le tissu lymphoïde montre un aspect spécial. Dans la rate, on a parfois, de plus, observé l'apparition de cellules semblables aux myélocytes granuleux, des globules rouges nucléés et des mégacaryocytes. Les myéloblastes caractéristiques, de grande taille, à protoplasme nettement basophile, sont ici en général peu nombreux et ce qui domine, ce sont des cellules lymphoïdes indifférentes plus petites, à noyau également nucléolé, mais dont le protoplasma a moins d'affinité pour les couleurs basiques (2). On peut voir les mêmes faits dans la moelle.

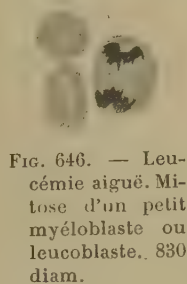


FIG. 646. — Leucémie aiguë. Mitose d'un petit myéloblaste ou leucoblaste. 830 diam.

Ce qui caractérise histologiquement les leucémies aiguës, c'est la prédominance dans le sang, de formes indifférenciées; mais tous les cas ne se ressemblent pas absolument. Dans le plus grand nombre des observations, les leucoblastes (petits myéloblastes) dominant, et l'on rencontre seulement quelques myéloblastes typiques, et quelques myélocytes granuleux. Dans d'autres cas, ce sont des myéloblastes auxquels se joignent des formes aberrantes (cellules de Türk). Dans des cas plus rares, les myélocytes granuleux sont en proportion assez forte et mélangés à des myéloblastes et leucoblastes (3). Il existerait même des cas à prédominance de lymphocytes (4).

Le sang des leucémies à leucoblastes et à myéloblastes ne donne en général ni la réaction des oxydases ni celle des ferments protéo-



FIG. 645. — Leucémie aiguë. Sang du doigt fixé frais. Mitose d'un petit myéloblaste ou leucoblaste. 1.300 diam.

(1) JOLLY et LAVEDAN, *S. de Biologie*, 22 janvier 1921.

(2) Ces cellules répondent à celles qui ont été décrites encore sous le nom de lymphoïdocytes, hémotogonies, lymphoblastes, petits myéloblastes. Leur protoplasma pourrait contenir, très accessoirement, des granulations azurophiles.

(3) COYON et LAVEDAN, *Soc. méd. des hôpitaux*, 18 février 1921; LAVEDAN, *Th. Paris*, 1922.

(4) SABRAZÈS, Réunion biologique de Bordeaux, 1<sup>er</sup> mars 1921.

lytiques, pas plus que le sang de la lymphocytémie (1). Ces réactions appartiennent seulement au sang de la myélocytémie et à des cellules plus évoluées (myélocytes ou leucocytes granuleux). Le mélange des formes granuleuses aux formes indifférentes explique



FIG. 647. — Leucémie aiguë. Un leucoblaste et deux mégalo-blastes en mitose. 1.000 diam.

les résultats contraires qui ont été obtenus quelquefois. Mais le sang des leucémies ne contenant presque que des leucoblastes ne donne que des réactions négatives. La réaction des peroxydases avec la benzidine, suivant la technique de *Fiessinger* et *Roudowska*, est presque toujours négative.

On observe presque toujours une augmentation de l'acide urique dans les urines et une légère uricémie a été parfois observée (2).

L'augmentation de l'acide urique a été attribuée à la destruction du tissu lymphoïde et des leucocytes. Cette destruction se fait surtout dans les tissus. Dans le sang, les formes dégénérées sont relativement rares. Beaucoup d'auteurs ont décrit, dans la leucémie aiguë, à côté de leucocytes à noyau en caryolyse, des cellules à protoplasma vacuolé qui ont été généralement considérées comme des formes dégénérées (3). Ces aspects ne se retrouvent pas sur les préparations bien fixées sans dessiccation et on doit les considérer comme artificiels (4).

Les discussions qui ont eu lieu longtemps sur l'origine ganglionnaire ou médullaire de la leucémie

aiguë n'ont plus aucun intérêt aujourd'hui. Comme toutes les leucémies, comme la myélocytémie, comme la lymphocytémie, la leucémie aiguë est une maladie tissulaire; l'ensemble des tissus lymphoïdes, dans l'organisme, peut être touché et aussi bien la moelle que les ganglions.

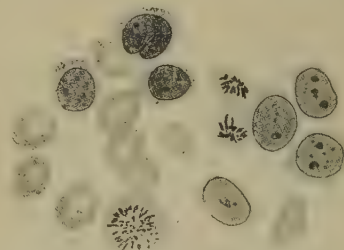


FIG. 648. — Leucémie aiguë; sang du doigt fixé sans dessiccation; leucoblastes ou petits myéloblastes, dont deux sont en caryocinèse. 800 diam.

(1) JOCHMANN et BLÜHDORN, *Folia hæmatologica*, XII, 1911; — LÖEDERICH, DEBRÉ et GASTINEL, *Archives des maladies du cœur*, 1912; — GORJAEV, *Folia hæmatologica*, XVI, 1913; — FIESSINGER et BROUSSOLLE, *S. méd. des hôpitaux*, 18 février 1921. Cf. aussi ch. VII, et BROUSSOLLE, Thèse Paris, 1921.

(2) BROUSSOLLE, *Soc. méd. des hôpitaux*, 18 février 1921; — LAVEDAN, Th. Paris, 1922.

(3) BOUDET, Th. Paris, 1910.

(4) JOLLY et LAVEDAN, *S. de Biologie*, 22 janvier 1921.

La cellule lymphoïde germinative (lymphogonie, leucoblaste au sens général) n'appartient pas plus aux ganglions qu'à la moelle (1). Elle est rare dans les ganglions normaux où elle n'atteint pas tout son développement; elle est nombreuse dans la moelle normale où elle constitue les myéloblastes dont les myélocytes à protoplasme basophile ne sont que les formes les plus grandes, les plus développées et les plus aptes à la multiplication (2).

La présence ou l'absence des granulations azurophiles n'est pas non plus un signe de différenciation, car dans les leucoblastes et myéloblastes ces granulations sont très inconstantes, accessoires et toujours très peu nombreuses (3).

Les modifications tissulaires les plus intéressantes sont celles qu'on trouve dans la moelle osseuse. Comme dans la lymphocytémie, la moelle a pris un aspect lymphoïde : les polynucléaires, les myélocytes granuleux et les mégacaryocytes sont diminués de nombre, les cellules lymphoïdes à protoplasma homogène dominant; le plus grand nombre d'entre elles correspondent à des myéloblastes. A côté d'eux, on trouve des globules rouges nucléés. Cette transformation lymphoïde a donc un aspect spécial : elle est caractérisée par sa richesse en myéloblastes, en cellules germinatives, alors que les

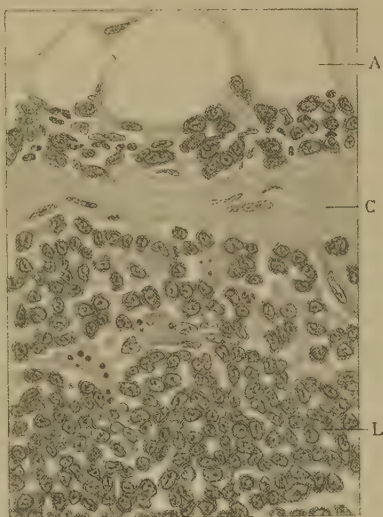


FIG. 649. — Leucémie aiguë. Ganglion inguinal.

A, tissu adipeux périganglionnaire; — C, capsule; — L, substance corticale remplie de cellules lymphoïdes embryonnaires ou leucoblastes, à noyau nucléolé et à protoplasma très colorable. Mélange de Dominion; éosine-orange, bleu de méthylène. 450 diam. D'après LÖEDENICH et RUBENS-DUVAL.

(1) Voir ch. XII.

(2) Beaucoup d'auteurs ont considéré la cellule lymphoïde indifférente des leucémies aiguës comme une forme originelle commune capable de donner aussi bien des globules rouges que des globules blancs. Cette manière de voir n'est pas contraire à ce que nous savons de l'hématopoïèse normale (voir ch. XII). Mais il s'agit ici probablement de cellules néoplasiques, peu capables de différenciation; il est prudent de ne pas vouloir à toutes forces, les considérer comme un stade nécessaire de l'évolution normale des cellules sanguines.

(3) Pour FERRATA (*Le Emopatie*, I, Milano, 1918), la granulation azurophile, bien distincte de la granulation neutrophile dont elle n'est pas un stade immature, représenterait pourtant le premier stade de la différenciation de la cellule indifférente en myéloblaste.

formes évoluées de leucocytes sont rares. A côté des myéloblastes et leucoblastes, on trouve de petits lymphocytes véritables et aussi des cellules arrondies, plus grandes, à protoplasma abondant, peu basophile, non granuleux, souvent vacuolé, qui sont des cellules conjonctives transformées; elles ont un grand pouvoir phagocytaire et contiennent des débris nucléaires et des pigments sanguins. Dans certaines autopsies, on a trouvé des cristaux de Charcot.

La leucémie aiguë a donc été distinguée avec raison des autres leucémies comme une forme clinique et anatomique spéciale (1).

Dans la lymphocytémie chronique habituelle, il existe toujours un certain nombre de leucoblastes dans le sang et dans le tissu lymphoïde, et la moelle osseuse est presque toujours modifiée, les myélocytes granuleux et les polynucléaires y cédant la place à des cellules lymphoïdes. Ce qui distingue ces lésions de celles de la leucémie aiguë, c'est que dans la leucémie aiguë, les leucoblastes et myéloblastes dominent.

La distinction d'une leucémie aiguë est cependant très importante, parce que ces formes aiguës se rapprochent, par leur évolution, des maladies infectieuses bien déterminées, dont certaines, comme nous le verrons plus loin, donnent lieu à des réactions sanguines de même ordre (spirillose des poules). Elle relie donc les leucémies aux maladies parasitaires connues alors qu'à l'autre extrémité de la série, les lymphadénies relient les leucémies aux sarcomes lymphoïdes et, par conséquent, aux tumeurs malignes (2).

(1) Voir : GILBERT et E. WEIL, *Archives de méd. exp.*, XI, 1899, XVI, 1904, et in GILBERT et WEINBERG; — GUINON et JOLLY, *Revue mens. des maladies de l'enfance*, 1899; — M. ACUNA, *Archives de méd. des enfants*, 1906; — LUBERTIN, *Semaine médicale*, 1905; — EBSTEIN, *Deutsches Archiv f. klin. med.*, XLIV, 1889; — FRAENKEL, *Deutsche med. Woch.*, 1895; — OULMONT et RAMOND, *S. de Biologie*, 29 juillet 1899; — BOUDET, Th. Paris, 1910; — HARTZ, DELAMARE et GENÉVRIER, *Archives de méd. exp.*, XVI, 1904; — PINKUS, in *Specielle Path. de NOTHNAGEL*, VIII, 1901; — CITRON, *Folia hæmatologica*, XX, 1915; — LYDTIN, *Folia hæmatologica*, XV, 1913; — KRJUKOW, *Folia hæmatologica*, XV, 1913; — NANTA et LOUBET, *Folia hæmatologica*, XVI, 1913; — DÖHRER et PAPPENHEIM, *Folia hæmatologica*, XVI, 1913; — SABRAZÈS, *J. méd. français*, 1911, et in GILBERT et WEINBERG, 1913; — RUBENS-DUVAL, in GILBERT et WEINBERG, 1913; — BROUSSOLLE, Th. Paris, 1921; — LAVEDAN, Th. Paris. 1922. Les complications infectieuses secondaires produisent dans la leucémie aiguë une chute des leucocytes avec augmentation des polynucléaires et souvent des globules rouges nucléés.

(2) Par certains de leurs caractères, les leucémies aiguës se rapprochent des anémies graves, pernicieuses, à marche fatale, progressive. Il est possible que des cas anciens décrits sous le nom d'anémie pernicieuse se rapportent à la leucémie aiguë (Voir ZIEGLER, *Deutsches Archiv f. Klin. medicin*, 1910). Différents auteurs ont voulu faire de l'association d'une leucémie et de l'anémie pernicieuse un type morbide spécial (leucanémie) qui n'est pas justifié, beaucoup de leucémies s'accompagnant des lésions sanguines des anémies graves. (Voir STERNBERG, *Ergebnisse des allg. Path.*, 1905.) Cf. aussi, sur les rapports de la leucémie et de l'anémie pernicieuse : NOBÉCOURT, GÉRAUD et RICHET, *S. méd. des H.*, 1918; — CHAUFFARD et BERNARD, *Presse méd.*, 3 juillet 1919.



**Question de l'unité des leucémies.** — Dans notre description, nous avons considéré la leucémie myéloïde, la leucémie lymphatique chronique et la leucémie aiguë comme trois formes distinctes de leucémie. Cette manière de présenter les faits est justifiée, parce que dans la grande majorité des cas, la leucémie se montre sous l'un de ces trois aspects. Cependant, on connaît des faits qui relient les unes aux autres diverses formes de leucémie. Le plus frappant est la poussée aiguë de myéloblastes et de leucoblastes qui vient parfois modifier complètement l'état du sang de la myélocytémie et lui donner, à la période terminale, l'aspect d'une leucémie aiguë. Des poussées de leucoblastes existent aussi dans la lymphocytémie, mais beaucoup plus rarement (1). D'après ces faits, on peut donc se demander si la leucémie aiguë ne représente pas un aspect clinique et anatomique des autres leucémies, et en particulier, de la myélocytémie. Mais la réponse à cette question est encore impossible à donner, car nous ignorons à peu près tout de la pathogénie des leucémies.

#### FORMES FRUSTES DE LEUCÉMIES

A côté des formes bien caractérisées de leucémies, il existe de nombreux états pathologiques que leur évolution, leur aspect clinique, les lésions de la rate, des ganglions, l'apparition de tumeurs lymphoïdes a permis, depuis longtemps, de rapprocher des leucémies, et qui, pourtant, ne présentent pas les lésions sanguines propres à ces affections. Ces maladies ont été souvent nommées *formes frustes* de leucémies, dénomination qui rappelle les fièvres éruptives où manque le symptôme principal : l'éruption (2). Ces faits sont très disparates, et en l'absence presque complète de renseignements pathogéniques, il faut se contenter provisoirement de les classer, en montrant les liens de parenté qui semblent les unir. Leur étude est importante, car c'est elle, peut-être, qui nous donnera la clé de la nature des leucémies, qui se relie, d'un côté, aux maladies infectieuses et, de l'autre, aux tumeurs malignes. Un certain nombre de ces maladies se rapprochent de la myélocytémie ; d'autres, plus nombreuses, se rapprochent de la lymphocytémie.

(1) Lorsqu'une poussée aiguë se greffe sur une leucémie lymphatique chronique, il est exceptionnel d'assister à la régression de cette poussée ; c'est ce qui existait cependant dans le cas de E. WEIL et COSTE, *Soc. méd. des Hôpitaux*, 1<sup>er</sup> juillet 1921.

(2) C'est dans le même sens qu'ont été employées les expressions de sub-leucémies, de paraleucémies et de leucémies larvées.

**Splénomégalias avec myélémie.** — Parmi les faits qui ont pu être considérés comme des leucémies myéloïdes frustes, il faut placer les *splénomégalias avec myélémie* (1). Ce sont des maladies chroniques dans lesquelles le symptôme le plus manifeste est une tumeur splénique, rarement aussi grosse, du reste, que dans la leu-



FIG. 650. — Sang d'homme. Anémie splénique. Normoblaste à noyau pycnotique et fragmenté. 800 diam.

cémie, et où le sang montre de l'anémie, un nombre de leucocytes normal ou, plus souvent, légèrement augmenté (15-20.000). Les leucocytes sont surtout des polynucléaires dont le nombre est normal ou légèrement augmenté. Il existe des myélocytes (myéloblastes et myélocytes granuleux) dont le nombre atteint 5 à 20 p. 100. On trouve des hématies nucléées. Il est probable que certains de ces cas correspondent réellement à des leucémies myéloïdes frustes, c'est-à-dire à la même maladie, simplement atténuée (2); d'autres se rapprochent des anémies

avec splénomégalias. Dans ces derniers faits (anémie splénique myéloïde), le nombre des globules rouges nucléés est très accentué; on y trouve surtout des normoblastes, mais aussi des mégalo-blastes, des formes intermédiaires, des formes à noyau pycnotique, à noyau en pycnose bourgeonnante (en trèfle, en rosace) et même des formes en division, comme dans la leucémie. Chez l'enfant, où elles sont plus fréquentes que chez l'adulte, ces anémies spléniques myéloïdes correspondent à la pseudo-leucémie de *Jaksch* et *Luzet* (3). L'état du sang ne se distingue, du reste, guère des myélocytémies frustes que par le nombre plus grand des globules rouges nucléés et la proportion moindre des myélocytes. Cependant, la majorité des leucocytes est formée par des lymphocytes. C'est une anémie grave, à pronostic parfois fatal. Cette gravité la distingue des anémies banales de la première enfance dues au rachitisme et aux troubles intestinaux et qui s'accompagnent si souvent d'une hypertrophie de la rate. Ici, on trouve, dans le sang, de l'anémie et de la lymphocytose; les globules rouges nucléés sont peu nombreux et les myélocytes très rares.



FIG. 651. — Leucémie aiguë. Hématie expulsant son noyau dégénéré. 1.300 diam.

(1) E. WEIL et CLERG, *Archives gén. de médecine*, 1902, et *Presse méd.*, 20 février 1904; — PARKES WEBER, *Britisch med. J.*, 1904; — RATHERY, *S. de Biologie*, 1<sup>er</sup> février 1902; — FREUND, *Berliner Klin. Woch.*, 1<sup>er</sup> avril 1901; — MÉNÉTRIÉR et AUBERTIN, *Leucémie myéloïde*.

(2) L'évolution de ces formes frustes est à peu près la même que celle de la leucémie myéloïde habituelle, et la terminaison en est fatale. La splénectomie cause la mort comme dans la leucémie.

(3) Voir LUZET, Th. Paris, 1891; — TIXIER, *Archives des maladies du cœur*, 1911.

**Lymphocytémies frustes. Pseudo-leucémies.** — Il n'est pas rare d'observer des malades porteurs de tumeurs ganglionnaires chez lesquels on constate aussi une légère hypertrophie de la rate, des hémorragies, et dont l'affection rappelle absolument, par son allure générale et sa marche fatale, la lymphocytémie, sans pourtant montrer toutes les lésions caractéristiques du sang. On ne trouve dans le sang qu'un nombre normal ou très modéré de leucocytes (10 à 20.000), mais la proportion des lymphocytes est considérable et atteint 70 à 90 p. 100 et plus. Ces faits, souvent décrits sous le nom de *lymphadénie sans leucémie*, de *pseudo-leucémie*, sont des *lymphocytémies frustes* (1).

La maladie est fatale; l'ablation de la rate est mortelle; des tumeurs lymphoïdes susceptibles de s'ulcérer peuvent apparaître et les lésions qu'on rencontre à l'autopsie sont les mêmes que dans la leucémie lymphatique; la moelle osseuse, elle-même, présente souvent une transformation lymphoïde.

De véritables leucoblastes peuvent exister dans le sang à côté des lymphocytes habituels. Les infections intercurrentes peuvent faire apparaître momentanément dans le sang une polynucléose qui masque la lésion fondamentale; mais, le plus souvent, ces faits se distinguent bien des adénopathies infectieuses chroniques diverses et des sarcomatoses ganglionnaires dont la lésion sanguine est une polynucléose durable; le sang, au moins chez l'adulte, ne présente ici ni lymphocytose ni lymphocytémie atténuée.

Le *mycosis fongoïde*, par sa structure et son évolution, se relie aux lésions lymphadéniques cutanées et aux lymphomes. Parfois, il ne s'accompagne que d'une polynucléose banale; dans d'autres cas, au contraire, il y a une augmentation de la proportion et du nombre des lymphocytes comme dans les lymphocytémies.

Il existe enfin de nombreux faits dans lesquels la marche clinique et les lésions tissulaires sont, en apparence, semblables à celles de la lymphocytémie, mais dans lesquelles les lésions sanguines manquent complètement ou bien ne sont représentées que par des modifications banales: anémie, polynucléose légère et passagère. Ces faits ont été, autrefois, confondus avec les lymphocytémies frustes. Un grand nombre de ces faits appartiennent certainement à des adénopathies chroniques infectieuses généralisées dont la nature tuberculeuse a

(1) JOLLY, *Archives de méd. exp.*, 1898, et Th. Paris, 1898; *Congrès int. de méd.*, Paris, 1900, et article Sang, in *Histologie pathologique* de CORNIL et RANVIER, 3<sup>e</sup> éd., II; VAQUEZ et RIBIERRE, *S. méd. des Hôpitaux*, 27 juillet 1900; — E. WEIL et CLERC, *S. méd. des Hôp.*, 10 octobre 1902, et *Gaz. hebdomadaire*, 1902.

été parfois démontrée (1). On y a mis parfois en évidence le bacille et les follicules tuberculeux. Il s'agit donc de tuberculose généralisée des ganglions, atténuée le plus souvent et ne montrant pas toujours les lésions histologiques caractéristiques. Le terme de *tuberculides* ganglionnaires a été appliqué à ces adénopathies par analogie avec les manifestations cutanées de la tuberculose (2). Les recherches bactériologiques à venir tireront, sans doute, de ce groupe d'autres

infections ganglionnaires atténuées, et diverses maladies parasitaires sont probablement capables de les produire.

Enfin, parmi les pseudo-leucémies et lymphadénies, on peut distinguer un dernier groupe de faits auxquels les termes de *lymphome malin*, de *maladie de Hodgkin*, de *lymphogranulomatosose* ont été le plus souvent appliqués. Il s'agit d'états pathologiques ayant parfois une évolution

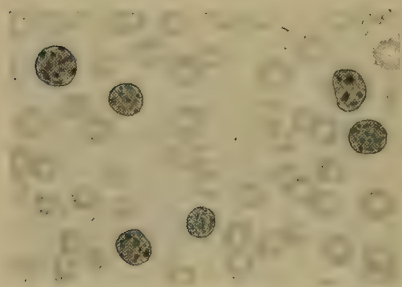


FIG. 652. — Sang dans un cas de mycosis fongicoïde. Vapeurs osmiques, Giemsa. Lymphocytes. 650 diam.

aiguë et fébrile et dont le symptôme principal est encore constitué par la présence de tumeurs ganglionnaires superficielles ou profondes. Le sang montre, en général, de la polynucléose avec une éosinophilie plus ou moins accentuée (3). En dehors des tumeurs ganglionnaires, on observe, à l'autopsie, des foyers d'hyperplasie lymphoïdes dans les organes lymphatiques (tube digestif, rate, moelle osseuse, etc.) et même des métastases ou foyers secondaires dans le tissu conjonctif des différents viscères (poumon, foie, ovaire, testicule, etc.). La structure de ces tumeurs rappelle celle des lymphadénomes, mais avec un polymorphisme cellulaire souvent très accentué, des leucocytes éosinophiles, des plasmocytes, et surtout avec la présence de cellules géantes à noyau découpé et lobé rappelant

(1) SABRAZÈS, Rapport au V<sup>e</sup> Congrès français de médecine, Lille, 1899 ; — DUCLION, Th. Bordeaux, 1896 ; — BERGER et BEZANÇON, Bull. Ac. de médecine, 25 juillet 1899 ; — P. COURMONT, TIXIER et BONNET, J. de Phys. et de Path. gén., juillet 1899 ; — STERNBERG, Ergebnisse des allgem. Path., 1905, et Zeitschrift f. Heilkunde, 1904 ; — GOUGEROT, J. de Phys., 1908.

(2) DARIER, Précis de dermatologie, 2<sup>e</sup> éd., Paris, 1918. — L'hyperplasie peut être généralisée ou limitée à un groupe ganglionnaire. La tuberculose atténuée peut déterminer une hyperplasie myéloïde diffuse (voir NANTA, Archives des maladies du cœur, VI, 1913).

(3) Dans certaines observations, on a signalé des chiffres de leucocytes voisins de 100.000 avec 30 à 50 p. 100 éosinophiles. Voir AUBERTIN et GIROUX, Presse médicale, 1921.



plus ou moins les mégacaryocytes (1). Ces lésions se rapprochent par certains côtés de celles des lymphadénomes métatypiques et lymphosarcomes (2). On peut y voir des foyers de nécrose contenant des cristaux de Charcot. Beaucoup d'auteurs les considèrent comme de nature inflammatoire et admettent qu'il existe des rapports étroits entre la maladie de Hodgkin et la tuberculose.

**Diagnostic des leucémies. Splénomégalias.** — Avant d'étudier la nature des leucémies et leurs relations avec les maladies infectieuses et avec les néoplasies, il est nécessaire de dire quelques mots du diagnostic de ces affections, ce qui nous permettra de les distinguer de nombreux états pathologiques, voisins seulement en apparence. Dans la leucémie aiguë, qui ressemble à une maladie infectieuse fébrile ou à une anémie grave aiguë, c'est l'analyse histologique du sang qui permettra de faire le diagnostic. Dans les leucémies chroniques, l'attention du médecin est attirée le plus souvent soit par l'hypertrophie de la rate (myélocytémie), soit par l'hypertrophie des groupes ganglionnaires superficiels (lymphocytemie).

Les *splénomégalias avec anémie* peuvent être confondues avec les leucémies frustes. Ces anémies spléniques se voient en général chez des nourrissons, chez lesquels la véritable leucémie est très rare. Ces anémies spléniques sont banales; elles s'accompagnent souvent de *lymphocytose*; elles peuvent donc simuler la lymphocytemie fruste. Mais elles en sont distinctes, car elles n'ont pas une tendance progressive et guérissent le plus souvent. Elles sont rares chez l'adulte, en dehors du paludisme. Chez l'enfant, on peut voir, dans le sang, avec une lymphocytose légère, des globules rouges nucléés et quelques myélocytes exceptionnels.

Les *splénomégalias avec myélémie* sont le plus souvent des leucémies frustes myéloïdes; elles en ont la marche et la gravité.

Les *splénomégalias du paludisme* peuvent s'accompagner de lymphocytose, en général, il est vrai, peu accentuée. Elles peuvent donc, dans ce cas, et en l'absence de renseignements étiologiques bien nets, simuler la lymphocytemie fruste; mais l'absence de tumeurs ganglionnaires empêchera la confusion. Plus souvent, la *splénomégalie palustre chronique* s'accompagnera d'une légère polynucléose; l'apparition de myélocytes dans le sang, qui a été parfois signalée, est toujours discrète.

C'est aussi une polynucléose qu'on observe dans la *splénomégalie tuberculeuse*; ici, on ne rencontre en général ni myélocytose, ni éosinophilie; les globules rouges nucléés sont exceptionnels; parfois le nombre des globules rouges est très élevé. Cette polyglobulie peut s'accompagner de cyanose (3).

La *splénomégalie avec polyglobulie essentielle* (4) a été considérée comme une « érythémie » comparable à la leucémie et caractérisée par la surproduction d'hématies due à une hyperplasie spéciale de la moelle osseuse. La cyanose et les modifications du sang la distinguent facilement. La polyglobulie est constante,

(1) FABIAN, *Centralblatt f. allgem. Path.*, XXII, 1911; — ZIEGLER, *Die Hodgkinsche Krankheit in Handbuch der Tuberkulose* de BRAUER, SCHRÖDER et BLUMENFELD, V, Leipzig, 1915; — LACRONIQUE, Th. Lyon, 1912; — NOEGELI, *Blutkrankheiten*. Leipsig, 1912; — STERNBERG, *Zeitschrift. f. Heilkunde*, 1904; — HIRSCHFELD, *Folia hæmatologica*, XV, 1913.

(2) Voyez plus loin.

(3) Voir ch. II.

(4) Maladie de Vaquez, érythémie. Voir ch. III.

intense, progressive jusqu'à la mort; il existe en général de la polynucléose; la rate est souvent aussi volumineuse que dans la leucémie myéloïde.

Les splénomégalias dues à des *tumeurs primitives de la rate* ne s'accompagnent souvent d'aucune lésion du sang, ou bien l'on observe seulement des lésions banales, de l'anémie et de la polynucléose. Il en est ainsi dans la *maladie de Gaucher* que l'on s'accorde aujourd'hui à considérer comme une sarcomatose spéciale, les cellules néoplasiques étant formées très vraisemblablement par les cellules endothéliales des sinus sanguins (endothéliomatose) (1), dans le *sarcome primitif de la rate*, dans les *kystes hydatiques de la rate* dans lesquels on a observé parfois de l'éosinophilie sanguine.

La *maladie de Banti* (2) est une splénomégalie compliquée d'une cirrhose du foie. On discute encore pour savoir si dans cette maladie la splénomégalie avec sclérose est primitive ou si elle accompagne la cirrhose hépatique au même titre que dans d'autres cirrhoses (3). La tumeur splénique apparaît, en tous cas, la première; dans cette période, où la cirrhose hépatique n'est pas encore révélée par l'ascite, elle ressemble à certaines anémies spléniques. Dans le sang, on trouve un certain degré d'anémie et souvent de la leucopénie. Cette maladie est tout à fait distincte des leucémies dont elle n'a pas l'évolution. Le point le plus intéressant de son histoire, ce sont les guérisons obtenues par la splénectomie.

Les hypertrophies ganglionnaires, surtout généralisées, qui accompagnent certaines maladies, doivent être distinguées de la lymphocytémie. L'examen du sang tranche en général la question, sauf chez les enfants, où, lorsqu'il y a lymphocytose, le diagnostic peut être difficile. Les tuberculides ganglionnaires, chez l'adulte, ne s'accompagnent pas de lymphocytose, pas plus que les sarcomatoses ganglionnaires. Chez l'adulte, en dehors du paludisme et de la maladie de Banti, l'existence d'une lymphocytose, même légère, lorsqu'il y a des hypertrophies ganglionnaires marquées et une rate un peu grosse, doit toujours faire soupçonner la lymphocytémie. Il en est de même de toutes les tumeurs lymphoïdes, avec augmentation de la proportion des lymphocytes. Les cas qui ont été publiés de mycosis fongoïde avec lymphocytose se rapprochent certainement de la lymphocytémie. La plupart des sarcomes lymphoïdes et des sarcomatoses ganglionnaires ne s'accompagnent pas de modifications du sang ou bien ne montrent qu'un degré variable de polynucléose. La confusion est naturellement possible lorsque, dans la lymphocytémie, le sang est modifié momentanément par une infection intercurrente.

Quant aux myélémies qui accompagnent parfois certaines tumeurs des os, ils constituent des faits intermédiaires qui rapprochent, par certains côtés, les néoplasies conjonctives des leucémies, et que nous étudierons un peu plus loin.

### NATURE DES LEUCÉMIES

Nous ignorons encore complètement la véritable nature des leucémies. Les tentatives d'inoculation du sang à des animaux et les

(1) Voir ch. xiv. L'ablation de la rate paraît ici mortelle comme dans les leucémies.

(2) BANTI, *Semaine méd.*, 1912 et 1913; *Folia hæmatologica*, X, 1910; — GILBERT et FOURNIER, *Semaine médicale*, 1898; — SENATOR, *Berliner Klin. Woch.*, 1901; — DE LEOBARDY, Th. Paris, 1921.

(3) Cirrhoses de Laënnec, de Hanot; cirrhose palustre, syphilis hépato-splénique, rate amyloïde, etc.

cultures du sang sont restées jusqu'ici négatives de même que la recherche directe d'un agent parasitaire causal. Avant de rappeler ce qui a été tenté dans cette voie, nous pouvons essayer de chercher dans quelles conditions se produisent les lésions du sang.

**Histogenèse.** — La rareté relative des figures de caryocinèse dans le sang montre qu'on ne peut voir, dans ce fait, l'explication suffisante de l'augmentation du nombre des globules blancs. Au contraire, la tuméfaction des ganglions, de la rate et du foie, la transformation de la moelle jaune diaphysaire en une moelle lymphoïde pulpeuse ont porté depuis longtemps les observateurs à rechercher dans des lésions des tissus hématopoiétiques la cause des altérations du sang ; et ce sont, en effet, ces hyperplasies des tissus hématopoiétiques qui sont la véritable condition anatomique de la leucémie. Cette manière de voir a été confirmée par l'étude morphologique plus approfondie du sang qui a montré que les éléments nouveaux qui lui arrivent à ce moment représentent, en très grand nombre, des cellules immatures.

Mais les hyperplasies lymphoïdes ne suffisent pas à expliquer l'afflux des globules blancs en grand nombre dans le sang, d'autant plus que nous connaissons nombre de cas où les hyperplasies lymphoïdes ne s'accompagnent pas de leucémie. A une époque où l'on croyait généralement que, dans tous les organes lymphoïdes, les vaisseaux sanguins étaient toujours parfaitement clos et où l'attention était très attirée du côté des phénomènes de diapédèse et de chimiotaxie, on pensait tout naturellement que les nouveaux leucocytes arrivaient au sang par diapédèse. On se demandait, toutefois, comment ce passage était possible parce qu'on ne connaissait pas les mouvements des myélocytes, et même, beaucoup d'auteurs, étant donné les procédés techniques employés, considéraient ces cellules comme des éléments dégénérés et non comme des formes jeunes, immatures. Mais les myélocytes sont mobiles, comme les lymphocytes. Ces mouvements sont seulement beaucoup moins vifs que ceux des leucocytes polynucléaires, qui sont des globules blancs arrivés à maturité. On a donc supposé que les myélocytes arrivaient au sang, attirés par la présence, dans ce liquide, de substances spéciales. Cette explication a été donnée par *Ehrlich* (1) qui voyait, dans la

(1) EHRLICH et LAZARUS, *Die Anæmie*, 1898, I. c., p. 117. A ce moment EHRLICH admettait encore l'immobilité des lymphocytes et croyait que dans la lymphocytose et dans la lymphocytémie ils arrivaient au sang uniquement par le canal thoracique ; c'est ce qu'il appelait leucocytose passive, la leucocytose active, par diapédèse élective, étant seulement le fait de cellules mobiles.

myélocytémie, une forme particulière de réaction sanguine, un simple type de leucocytose. La découverte, dans certaines maladies infectieuses comme la variole, de réactions leucocytaires dans lesquelles on trouve des myélocytes, apportait un argument à cette manière de voir (1).

Mais la diapédèse par chimiotaxie élective ne suffit pas à expliquer les afflux énormes de myélocytes que l'on constate parfois dans la myélocytémie. A côté des hyperplasies tissulaires, il est donc probable que d'autres modifications entrent en jeu pour rendre compte de ce passage. Il faut se rappeler la fréquence des hémorragies dans la leucémie. Certaines d'entre elles peuvent être expliquées par des ruptures dues aux augmentations locales de pression causées par l'accumulation des globules blancs et les thromboses blanches. D'autres sont peut-être la conséquence d'une diapédèse intense. Il est possible enfin qu'il existe des lésions vasculaires, lésions qui ont jusqu'ici peu attiré l'attention et qui mériteraient d'être étudiées et précisées.

En parlant de la vascularisation des organes lymphoïdes, nous avons rappelé les incertitudes qui existent encore sur la disposition, ouverte ou complètement close, de ce système vasculaire. Si les pertuis de la paroi vasculaire sont très difficiles à démontrer dans la moelle osseuse, ils existent dans les sinus de la rate où les cellules endothéliales, au lieu d'être affrontées, laissent entre elles des interstices. Dans la rate embryonnaire de certains animaux, la lumière vasculaire n'est, en certains points, limitée que par des cellules lymphoïdes; les liens de parenté qui existent entre les cellules lymphoïdes et les cellules endothéliales, et entre les diverses cellules nées du mésenchyme, expliquent qu'au cours du développement, et même chez l'animal complètement formé, la paroi vasculaire se confonde parfois avec la trame même du tissu. Enfin il est connu que, dans certaines formes de sarcome, la lumière vasculaire est souvent creusée en plein tissu, le sang se trouvant alors au contact direct des éléments néoplasiques. Ces diverses considérations nous permettent de supposer que dans la leucémie, dans la myélocytémie en particulier, au cours de l'hyperplasie considérable que subit la moelle osseuse, la paroi endothéliale disparaît en divers points, par atrophie ou par transformation lymphoïde comme dans certains néoplasmes d'origine conjonctive, expliquant l'irruption si facile et si abondante des myélocytes dans la circulation sanguine.

(1) Cf. ch. VII.



Ce que nous venons de dire peut s'appliquer aussi aux lymphocytes. A une époque où on les croyait immobiles, on admettait avec *Ehrlich* que, dans la lymphocytémie, ils affluaient au sang directement par le canal thoracique. Aujourd'hui, on sait qu'ils sont mobiles et qu'ils peuvent diapédésier; leur afflux passif par le canal thoracique ne pourrait, du reste, suffire à expliquer les cas où leur augmentation dans le sang est liée à l'existence de néoformations lymphoïdes diverses tout autant qu'à des hypertrophies ganglionnaires. Il est possible, toutefois, que dans le tissu lymphoïde hyperplasié, la barrière endothéliale disparaisse en certains points et que beaucoup de lymphocytes arrivent ainsi directement dans les voies lymphatiques.

Pendant longtemps, on a opposé les lésions ganglionnaires de la lymphocytémie aux lésions médullaires de la myélocytémie. *Virchow* admettait que dans les formes de leucémie où dominent les lymphocytes, les globules blancs sont formés par les ganglions hypertrophiés, tandis que dans les cas où il existe dans le sang de grandes cellules (les myélocytes), les globules blancs viennent de la rate. Plus tard, *Neumann* (1), puis *Ehrlich* constatèrent les lésions hyperplasiques de la moelle osseuse; *Ehrlich* montra que les grandes cellules granuleuses du sang leucémique sont identiques à celles de la moelle rouge. On admit alors que les myélocytes du sang venaient de la moelle hyperplasiée et on distingua une lymphocytémie reposant sur les lésions ganglionnaires, et une myélocytémie due aux lésions de la moelle osseuse.

Mais on savait depuis longtemps que dans la leucémie ganglionnaire, du tissu lymphoïde, semblable à celui des ganglions lymphatiques pouvait se produire en des points divers, même dans la moelle osseuse. On peut observer de même, dans la myélocytémie, en dehors de la moelle osseuse, l'apparition d'un tissu rappelant celui de la moelle rouge (tissu myéloïde opposé à tissu lymphoïde).

*Ehrlich* attribuait ces formations secondaires anormales à des métastases, c'est-à-dire à des embolies cellulaires parties de la moelle, et capables de se greffer, par exemple, dans la rate, comme des cellules néoplasiques (2). Plus justement, *Dominici* (3) les attribua à un pouvoir de différenciation considérable, rappelant jusqu'à un

(1) NEUMANN, *Archiv der Heilkunde*, XI, 1870; XIII, 1872, et *Berliner Klin. Woch.*, 1878.

(2) EHRLICH et LAZARUS, l. c., et EHRLICH, LAZARUS et PINKUS, Leucémie, in *Pathologie*, de NOTHNAGEL, 1901. Cf. aussi, pour la théorie de la métastase, de la colonisation, HELLY, *Ergebnisse der Allgem. Path.*, XVI, 1914.

(3) DOMINICI, *Presse méd.*, 21 juillet 1900.

certain point celui qu'on constate pendant la période embryonnaire, dans la rate et en divers points du tissu conjonctif. Les nouvelles cellules étaient donc nées sur place. Toutes les recherches ont confirmé, depuis, l'exactitude de cette interprétation.

On s'accorde donc aujourd'hui à rapporter les modifications du sang dans la lymphocytémie, non pas seulement à l'hypertrophie des ganglions, mais à l'accroissement du tissu lymphoïde en général. De même, on doit rapporter les lésions du sang de la myélocytémie, non pas seulement à l'hyperplasie de la moelle osseuse, qui en est cependant la condition principale, mais aussi à l'accroissement du tissu myéloïde, en quelque point qu'il se soit formé.

Dans certains organes toutefois, dans le foie par exemple, les foyers myéloïdes semblent souvent limités aux cavités sanguines ; il ne s'agit plus de la formation d'un tissu nouveau, mais de la réplétion des vaisseaux par le sang leucémique. Comme dans le foie embryonnaire, le ralentissement du sang dans les capillaires y favorise probablement la multiplication des myélocytes et des globules rouges nucléés.

Dans la moelle osseuse, les lésions ne manquent presque jamais. Elles sont constantes dans la myélocytémie et consistent dans une hyperplasie très intense ; dans la lymphocytémie, la moelle tend à se rapprocher de la structure des ganglions lymphatiques ; on y trouve surtout des myéloblastes et des lymphocytes ; enfin dans la leucémie aiguë les myéloblastes dominent (1).

On observe ainsi dans les leucémies une disposition particulière du tissu conjonctif à former du tissu lymphoïde et à évoluer souvent dans une direction anormale. Dans la myélocytémie, c'est non seulement dans la moelle, mais aussi dans la rate, et parfois jusque dans les ganglions et les plaques de Peyer que se forment les nouvelles cellules. Dans la lymphocytémie, ce sont les ganglions hyperplasiés, les amygdales, les follicules clos, la moelle osseuse, le tissu conjonctif du rein, du foie, de la peau, etc., qui forment les lymphocytes apparus dans le sang (2). Cette prédisposition est manifeste, lorsqu'à l'occa-

(1) Les autopsies de leucémies dans lesquelles on n'a pas trouvé de lésions de la moelle sont rares et sujettes à révision ; ces faits sont exceptionnels pour la myélocytémie, moins rares pour la lymphocytémie. Toutefois, la transformation « lymphoïde » de la moelle y est la règle ; de sorte qu'il est difficile d'opposer la leucémie aiguë, maladie d'origine médullaire, à la lymphocytémie chronique, d'origine ganglionnaire. En réalité, tout l'ensemble du tissu lymphoïde, au sens général, peut être touché.

(2) Cette conception est absolument conforme à l'idée de la « diathèse lymphogène » soutenue, il y a cinquante ans, par *Ranvier* et les cliniciens français. Seulement, *Ranvier* avait attaché trop d'importance au tissu réticulé. A une époque où la technique ne permettait pas de reconnaître facilement les différentes variétés de cellules lymphoïdes, le

sion d'un traumatisme, on voit apparaître, par exemple, au niveau de la peau, une tumeur lymphoïde (1).

Il faut donc voir dans les leucémies, des maladies systématiques du tissu conjonctif et lymphoïde, rappelant jusqu'à un certain point les sarcomatoses et dans lesquelles l'irruption dans le sang des cellules des tissus hyperplasiés est facilitée par des conditions anatomiques spéciales.

**Étiologie. Pathogénie. Expérimentation et pathologie comparée. Relations de la leucémie avec les maladies infectieuses.** —

Les conditions étiologiques dans lesquelles apparaissent les leucémies ne nous renseignent pas beaucoup sur leur nature. Bien qu'on ait signalé des cas exceptionnels, groupés dans la même famille ou dans la même localité, la maladie ne paraît ni héréditaire, ni familiale, ni contagieuse. C'est surtout une maladie de l'adulte (2); dans les antécédents des malades, on trouve souvent des traumatismes, des lésions de l'appareil génital chez la femme, des maladies infectieuses, particulièrement le paludisme. Mais il ne faut voir là, probablement, que des causes prédisposantes qui, en touchant les organes lymphoïdes, ont pu préparer le terrain.

Les inoculations du sang et du suc des organes à des animaux ont toujours été négatives. Des microorganismes ont été trouvés dans le sang; mais ce sont presque toujours des espèces banales; quant aux parasites spéciaux (hémamibes, protozoaires intra-cellulaires, etc.), ils se rapportent, dans la plupart des cas, à des altérations cellulaires (3).

Ils existe cependant un certain nombre de faits qui permettent de rapprocher les leucémies des maladies infectieuses. Il est certain que par ses symptômes et son évolution, la leucémie aiguë a les allures d'une septicémie: le début fréquent par une lésion amygdalienne, les hémorragies diverses, la fièvre, la torpeur semblable à celle de la fièvre typhoïde, les symptômes pulmonaires et cardiaques, la marche rapide, etc., rappellent d'une manière frappante les maladies infectieuses aiguës. Cependant, on n'a isolé du sang jusqu'ici que des agents banaux (streptocoque, staphylocoque, etc.) (4) et les inoculations nombreuses faites à des animaux, à des singes, avec des fragments de ganglions, sont restés jusqu'ici sans résultats (5).

tissu réticulé permettait de distinguer les néoplasies lymphoïdes du tissu d'infiltration inflammatoire; mais, en réalité, il n'existe avec tous ses caractères que dans les ganglions et certains lymphadénomes; il manque dans une grande partie du tissu lymphoïde; il n'est pas caractéristique de ce tissu.

(1) Dans un cas de lymphocytémie fruste, j'ai vu apparaître au niveau du bras, à l'endroit d'une inoculation vaccinale, une tumeur lymphoïde qui s'est ulcérée et avait l'aspect clinique et la structure du mycosis fongoïde (JOLLY, *Archives de méd. exp.*, 1898).

(2) Les deux types de leucémie (myélocytémie et lymphocytémie) semblent cependant exister chez l'enfant (Cf. BABONNEIX et TIXIER, *Archives de médecine des enfants*, XII, 1909).

(3) Voir GRAWITZ, *Pathologie des Blutes*; — BOUDET, Th. Paris, 1910; — JOUSSET, *Soc. méd. des Hôpitaux*, 1905, et *Archives de méd. exp.*, XVII, 1905.

(4) ZIEGLER et JOCHMANN, *Münchener med. Woch.*, 1906.

(5) Voir dans la thèse de Boudet une observation d'Obrastzow qui parle en faveur de la contagion possible, d'homme à homme, de la leucémie aiguë.



Certaines formes de leucémie apparaissent spontanément chez les animaux (1). On en a observé chez le chien, le cheval, la vache, le porc et le chat. La plupart des cas publiés se rapprochent par les lésions sanguines et tissulaires, de la lymphocytémie chronique, de la lymphocytémie fruste (lymphadénie leucémique) et de la leucémie aiguë (2). La découverte de la leucémie spontanée des animaux n'a pourtant pas fait beaucoup avancer la question pathogénique de la maladie, car, comme chez l'homme, les inoculations sont restées négatives ou bien n'ont produit que des altérations banales.

Les inoculations du sang et de la moelle ont été cependant positives dans les cas de leucémie spontanée des poules qui ont été rapportés (3). Il s'agit là d'une maladie infectieuse mortelle contagieuse, inoculable, qui s'accompagne d'anémie, d'augmentation considérable du nombre des leucocytes avec mononucléose. *Ellermann* en a distingué une forme myéloïde, avec 2 à 500.000 leucocytes par mm. c. de sang, parmi lesquels, suivant les cas, les myélocytes ou les myéloblastes dominent, et qui s'accompagne d'une hyperplasie myéloïde du foie et de la rate, — une forme lymphoïde, aleucémique, dans laquelle le sang paraît normal mais où les viscères contiennent des lymphomes, — et une dernière forme enfin qui se rapproche de l'anémie pernicieuse. Cette maladie, dont l'agent causal n'a pas été déterminé (4), est voisine de la spirillose des poules dont les lésions sanguines ont été bien étudiées (5).

L'infection par le *Spirochaeta gallinarum* détermine chez la poule une anémie rapide et intense, avec une leucocytose considérable (jusqu'à 100.000 et plus) et augmentation des grands mononucléaires comprenant quelques myélocytes granuleux.

Il faut rapprocher de ces faits les réactions tissulaires qui ont été obtenues souvent chez différents animaux, lapin, rat, souris et surtout chez le cobaye. *Dominici, Roger et Josué* (6) ont montré que diverses infections expérimentales, chez le lapin, étaient capables d'exciter les tissus hématopoïétiques : l'hyperplasie de la moelle peut être obtenue par l'inoculation des microbes pyogènes, du bacille typhique; on peut quelquefois obtenir de la même manière une réaction myéloïde de la rate; chez le cobaye, diverses infections et intoxications peuvent donner lieu à l'apparition d'une très grosse rate contenant des globules rouges nucléés et

(1) Voir surtout : *NOCARD, Arch. vétérinaires d'Alfort, 1880 et 1882*; — *FRIEDBERGER et FRÖHNER, Lehrbuch der spez. Path. der Haustiere*; — *E. WEIL et CLERC, Archives de méd. exp., 1904, et Presse médicale, 9 septembre 1905*; — *GILBERT et E. WEIL, Leucémies, in GILBERT et WEINBERG, 1913*; — *CADIOT et E. WEIL, Archives de méd. exp., 1904*; — *LEVADITI, S. de Biologie, 4 juillet 1914*; — *KNUTH et VOLKMANN, Zeitschrift, f. Krankh. d. Haustiere, XVII, 1916*; — *Du TOIT, Folia haematologica, XXI, 1916*; — *NEUMANN, Berliner Tierärzt. Woch., 1910*; — *AUBERTIN et MOREL, Archives des maladies du cœur, VI, 1913.*

(2) On ne connaît pas encore la myélocytémie chez les animaux supérieurs; dans certaines observations anciennes, la rate est énorme et la moelle, pyoïde; mais l'étude du sang n'a pas été faite ou est trop incomplète.

(3) *ELLERMANN et BANG, Centralblatt f. Bakteriöl., 1908, et Zeitschrift f. Hygiene, 1909*; — *ELLERMANN, R. danoise de Biologie, 15 décembre 1920 et 2 juin 1921.*

(4) La maladie est due à un virus filtrant. Par certains de ses caractères, elle se rapproche du sarcome infectieux des poules, de *Peyton Rous*. On peut l'inoculer à des poules saines par l'injection intra-veineuse d'une émulsion d'organes leucémiques. Après une incubation de plusieurs mois, la maladie apparaît chez quelques-uns des animaux inoculés et détermine une mort rapide.

(5) *LAUNOY et LÉVY-BRUHL, S. de Biologie, 12 avril 1913 et Annales de l'Institut Pasteur, mai 1914.*

(6) Voir ch. XII, XIII, XIV.



des myélocytes granuleux (1). Des réactions analogues ont été obtenues par Pettit (2), dans le tissu conjonctif des espaces portes du foie chez la souris infectée par des trypanosomes. Dominici a montré que parfois ces réactions peuvent être très étendues et toucher les plaques de Peyer et les ganglions où exceptionnellement il a pu constater l'apparition de globules rouges nucléés et de myélocytes.

Dans certains cas, à la leucocytose banale qui accompagne ces réactions tissulaires s'ajoute l'apparition dans le sang, de globules rouges nucléés, et même de myélocytes. Dans la variole, ces derniers sont assez nombreux pour justifier le terme de myélocytose, myéléémie, donné à la réaction sanguine (3). On a observé parfois, au cours d'intoxications ou d'infections expérimentales, des modifications du sang rappelant celle de la leucémie à leucoblastes.

Ces faits semblent, au premier abord, donner raison aux auteurs qui voient dans les lésions sanguines et tissulaires des leucémies une réaction comparable à la leucocytose des maladies infectieuses et aux hyperplasies lymphoïdes qu'on constate chez les animaux inoculés avec divers virus déterminés. Pourtant, il est difficile de ne voir dans la leucémie, qu'une forme particulière de leucocytose. Dans les leucémies, les altérations du sang dépendent de modifications considérables des tissus hématopoïétiques. Dans la leucocytose, il n'existe qu'une exagération fonctionnelle, qu'une hyperplasie de ces tissus. Dans la leucémie, il existe quelque chose de plus : une réaction générale du tissu mésenchymateux souvent déviée de l'évolution cellulaire normale et qui permet, dans certains cas, l'afflux prématuré dans le sang, de formes immatures. Ce sont ces considérations qui permettent de rapprocher certaines formes de leucémie des tumeurs malignes.

**Relations des leucémies avec les sarcomatoses. Leucosarcomatoses et sarcomes lymphoïdes.** — Les leucémies ont été depuis longtemps rapprochées des tumeurs malignes. Elles en ont l'évolution clinique, la marche progressive, la terminaison fatale. La leucémie a été appelée parfois le cancer du sang. Mais cette dénomination n'est pas exacte, car le point de départ de la lésion sanguine se trouve dans les tissus hématopoïétiques et non dans le sang. Plus justement, les leucémies ont été rapprochées des sarcomatoses (4). La dissémination des lésions tissulaires, la manière dont les lymphomes apparaissent, disparaissent, pour réapparaître ensuite en des points inattendus, l'analogie de structure de ces lésions avec celles que l'on observe dans les lymphadénomes et les sarcomes lymphoïdes, les lymphocytiémies frustes, atténuées et les formes de passage qui les

(1) JOUSSET, *Archives de méd. exp.*, XVII, 1905 ; — DOMINICI et RUBENS-DUVAL, *Archives de méd. exp.*, XVIII, 1906 ; — COURCOUX et RIBADEAU-DUMAS, *S. de Biologie*, 22 octobre 1904 ; — AUBERTIN, *Archives des maladies du cœur*, 1908.

(2) A. PETTIT, *S. de Biologie*, 4 février 1911, et *Archives int. de Pharmacodynamie*, XXI, 1911.

(3) Il existe quelques observations où une myélocytose assez accentuée existait chez des malades atteints de tumeurs malignes. Voir DIEBALLA et ENTZ, *Folia hæmatologica*, XV, 1913. Certains auteurs ont observé à la suite de l'inoculation de microbes septiques à des animaux (chien, singe), des réactions sanguines rappelant plus ou moins la leucémie (Voir LÜDKE, *Deutsches Archiv f. Klin. medicin*, CI, 1910). Pour la coïncidence de la leucémie avec diverses infections et en particulier avec la tuberculose, voir E. WEIL et COSTE, *Soc. méd. des Hôpitaux*, 1<sup>er</sup> juillet 1921 ; — NANTA, *Archives des maladies du cœur*, 1913 ; — SICARD, ROGER et KINDBERG, *S. méd. des H.*, 11 octobre 1918.

(4) BANTI, *Centralblatt f. allg. Path.*, 1904 ; — STERNBERG, *Ergebnisse der allgemeine Path.*, IX, 1903, Wiesbaden, 1905.

relient au lymphadénomes, la ressemblance des lésions de la moelle dans la lymphocytémie et dans les sarcomes lymphoïdes, justifient certainement ces rapprochements. Ils ont été souvent critiqués (1), parce qu'on n'a pas trouvé dans la leucémie la prolifération indéfinie, infectante, destructive, par des cellules indifférenciées ou déviées du type normal que l'on observe dans l'évolution histologique des tumeurs malignes. Mais pour que ces comparaisons puissent être fructueuses, il faut laisser de côté les cancers épithéliaux et considérer seulement les cancers des tissus conjonctivo-vasculaires.

Les tissus hématopoïétiques peuvent montrer les diverses variétés de sarcomes, mais tous ne nous intéressent pas au même degré. Ce sont naturellement ceux dont la structure rappelle plus ou moins celle du tissu lymphoïde qui doivent retenir notre attention (2).

On peut réserver le nom de *lymphadénome* aux *sarcomes lymphoïdes* dont la structure rappelle celle du tissu lymphoïde ganglionnaire avec sa charpente réticulée et ses lymphocytes (3). Ces tumeurs peuvent se présenter isolées, circonscrites, en des points où il existe normalement du tissu lymphoïde (cou, racine des membres, médiastin, thymus, mésentère, amygdale, etc). Elles sont envahissantes et gagnent les parties voisines. Dans ces tumeurs, la structure du tissu lymphoïde est conservée, mais on ne trouve aucune architecture spéciale et il n'existe pas de centres germinatifs nodulaires; les mitoses sont absolument disséminées. Les lésions du sang sont minimales ou réduites à une polynucléose modérée.

Le lymphadénome peut se présenter aussi comme une maladie généralisée à divers groupes ganglionnaires, et à différents viscères. Son histoire se relie alors d'une part aux lymphomatoses des leucémies, d'autre part aux lymphosarcomes (4).

Au point de vue histologique, dans les cas typiques, le lymphadénome comme les lymphomes est formé surtout de cellules semblables aux lymphocytes auxquelles se joignent, en nombre plus ou moins grand, des cellules qui par leur taille plus grande, leur noyau vésiculeux nucléolé, leur protoplasma plus ou moins basophile, se rapprochent des leucoblastes. Dans certains cas, ces cellules dominent; l'aspect se rapproche alors de celui de certains sarcomes globocellulaires, qui se distinguent du lymphadénome par l'absence de tissu réticulé.

Dans bien des cas, on observe, disséminées, des cellules à noyau polymorphe, multilobulé, de grande taille, rappelant plus ou moins les mégacaryocytes, mais avec beaucoup plus d'irrégularité. A ces lymphadénomes, déviés du type normal ont été souvent attribués les noms de lymphadénomes métatypiques et atypiques.

(1) Voir MÉNÉTRIER et AUBERTIN, *Leucémie myéloïde* et *Archives de méd. exp.*, 1906. La leucémie peut coexister avec un cancer épithélial (LANNOIS et REGAUD, *Arch. de méd. exp.*, VII, 1895).

(2) On peut observer parfois, exceptionnellement, au niveau des muqueuses, au niveau des canaux excréteurs des glandes, etc., de petites tumeurs formées par du tissu lymphoïde normal contenant des centres germinatifs caractéristiques; elles ne se développent qu'en des points où il existe normalement du tissu lymphoïde et doivent être considérées comme des hyperplasies simples, nodulaires, circonscrites, tératologiques. Ce ne sont pas des néoplasies.

(3) On les a nommés parfois : lymphocytomes typiques. Ils se distinguent des sarcomes à cellules rondes, par l'aspect des cellules plus voisines des petits lymphocytes et par la présence de la charpente conjonctive réticulée qui peut être, du reste, plus ou moins développée.

(4) KUNDRÁT, *Wiener Klin. Woch.*, 1893; — STERNBERG, *Ergebnisse des allgm. Path.*, 1905; — DARIER, *Ann. de dermatologie*, avril 1911, et *Précis de dermatologie*, 2<sup>e</sup> éd., 1918; — SCHLAGENHAUFER, *Virchow's Archiv*, 164, 1901.

Ils se relient insensiblement aux lymphosarcomes et aux sarcomes polymorphes. Dans ces derniers cas, le tissu de charpente est modifié lui aussi; il ne s'agit plus de cellules lymphoïdes proliférées ou monstrueuses contenues dans un tissu conjonctif réticulé, mais de cellules volumineuses, de forme et d'aspect varié, dans un tissu conjonctif peu abondant.

On a quelquefois, dans les ganglions, fait une distinction, entre la réaction néoplasique du tissu de charpente et celle des éléments lymphoïdes libres. Il est exact que dans le lymphadénome, les cellules polymorphes ou géantes qu'on peut observer par places, semblent parfois naître aux dépens des cellules conjonctives et des cellules endothéliales des tissus; mais lorsque les lésions sont un peu accusées et déviées du type habituel, ces distinctions sont difficiles, étant donné la parenté étroite de toutes ces cellules.

Dans la rate, où le sarcome polymorphe a été décrit parfois comme une forme spéciale de sarcome (splénome), la réaction néoplasique des éléments endothéliaux est souvent nette et c'est à elle sans doute qu'il faut rapporter la curieuse maladie de Gaucher (1).

Les sarcomes lymphoïdes peuvent aussi atteindre la moelle des os, constituant des sarcomes médullaires distincts des tumeurs de la charpente osseuse (ostéosarcomes, chondro-sarcomes, tumeurs à myéloplaxes). Ces sarcomes lymphoïdes médullaires peuvent avoir l'aspect et l'évolution des sarcomes globo-cellulaires. Dans d'autres cas, ils se présentent sous la forme de tumeurs multiples de la moelle, atteignant simultanément un certain nombre d'os et ayant une marche moins envahissante que celle des sarcomes globo-cellulaires. Ces *myélomes multiples*, qui s'accompagnent souvent de la présence d'albumose dans les urines ont une structure microscopique variable. Dans la plupart des cas, il s'agit de cellules rondes à large protoplasma non granuleux, plus ou moins basophile, à noyau exactement arrondi, dans lequel la disposition de la chromatine rappelle dans certaines tumeurs celle des cellules plasmiques (2). D'autres montrent au contraire de véritables myélocytes granuleux ou des myéloblastes. On peut trouver des lésions de même aspect dans la rate et les ganglions. Ces tumeurs, qui ont parfois

(1) Voir ch. XIV.

(2) Aussi, dans les travaux récents, désigne-t-on ces tumeurs sous le nom de plasmocytome, plasmome malin. On peut relier aux myélomes le cas de RIBBERT (*Centralblatt f. path. An.*, XV, 1904) où la néoplasie paraissait formée uniquement de globules rouges nucléés (érythrocytome). Voir sur les myélomes, HIRSCHFELD, *Folia hæmatologica*, IX, 1910; — HOFFMANN, *Ziegler's Beiträge*, XXXV, 1904; — GRAWITZ, *Pathologie des Blutes*; — STERNBERG, *Zeitschrift f. Heilkunde*, XXV, 1904; *Ergebnisse der path. An.*, 1905, et *Specielle Pathologie* de NOTHNAGEL, VII, 1899; — WRIGHT, *Johns Hopkins Hosp. Reports*, IX, 1900; — MARTIN et COLRAT, *Ass. fr. pour l'étude du cancer*, 1920; — MASSON et WOLFF, *Ass. fr. pour l'étude du cancer*, 1920; — HERTZ et MAMROT, *Folia hæmatologica*, XVI, 1913; — EWING, *Neoplastic Disease*, Philadelphia and London, 1919. Des lésions hyperplasiques à plasmocytes ont été aussi décrites dans les ganglions et dans la rate au cours de certaines leucémies et pseudo-leucémies (Voir GHON et ROMAN, *Folia hæmatologica*, XV, 1913). Les longues discussions qui ont eu lieu sur l'histogenèse de ces tumeurs n'ont pas au point de vue de l'hématopoïèse, un grand intérêt. Le pouvoir de différenciation des cellules lymphoïdes indifférentes (leucoblastes au sens le plus étendu) étant immense déjà dans l'hématopoïèse normale, rien d'étonnant à ce que, sous l'influence de causes pathologiques, elles puissent former, dans la moelle et ailleurs, des foyers de myéloblastes, de myélocytes, de plasmocytes ou de lymphocytes. Par contre, nous ignorons complètement pourquoi telle ou telle variété cellulaire est produite dans ces néoplasies. On ignore aussi les relations qui existent entre les myélomes à myéloblastes ou à plasmocytes et les lésions médullaires des leucémies frustes.



une marche envahissante et extensive, ne s'accompagnent pas de lésions du sang ou montrent simplement de la polynucléose et de l'anémie.

Dans les lymphomes médullaires (1) qui accompagnent les leucémies et qu'on peut observer aussi sans leucémie (2), la tendance envahissante est moindre et la structure différente. La myélomatose qui accompagne la leucémie myéloïde montre surtout des lésions hyperplasiques où toutes les variétés de myélocytes sont représentées ; mais on y observe souvent des types cellulaires aberrants, atypiques. Dans la leucémie lymphatique et surtout dans la leucémie aiguë, la lésion médullaire se rapproche beaucoup, par sa structure, de celle du lymphadénome : un grand nombre de cellules et souvent la majorité, sont formées par des éléments qu'il est difficile de différencier des leucoblastes. Des lésions analogues peuvent être rencontrées dans certaines formes de lymphocytémie fruste.

Ce qui distingue ces myélomatoses et lymphomatoses osseuses des véritables sarcomes médullaires, c'est qu'elles ont peu de tendance à envahir et à détruire les tissus voisins et à former des métastases. Mais dans les sarcomatoses généralisées, la généralisation de la néoplasie semble se faire autant par la naissance de foyers multiples que par de véritables métastases. Les lésions tissulaires des leucémies se rapprochent donc bien réellement des sarcomatoses ; elles en représentent seulement la forme la moins envahissante, la moins destructive, la plus voisine de l'hyperplasie.

Pour relier sans interruption les leucémies aux sarcomatoses, il faudrait trouver des maladies dans lesquelles la lésion des tissus hématopoïétiques fût semblable à celle des sarcomes véritables par sa marche envahissante et qui montreraient dans le sang le passage des éléments néoformés, comme dans les leucémies. Ces types intermédiaires sont encore très mal connus. Toutefois, les *leucémies à leucoblastes* (leucémies aiguës) et les *chloromes* (3) paraissent en faire partie. Dans certaines leucémies aiguës, les leucocytes du sang sont en nombre considérable et constitués presque exclusivement par des cellules lymphoïdes indifférentes, qui ne sont ni des lymphocytes ni des myélocytes et qui se rapprochent absolument des cellules de beaucoup de lymphadénomes à marche envahissante ; ce sont des cellules néoplasiques.

Le nom de *chlorome* a été donné à des tumeurs de couleur verte qui se développent surtout au niveau du périoste des os du crâne, au niveau de la face, de la colonne vertébrale, du sternum, mais qui peuvent atteindre aussi les autres parties du squelette, les ganglions, les organes lymphoïdes, la rate, la muqueuse digestive, les amygdales, le thymus, et qui ont en général une marche extensive et envahissante, infiltrant le tissu conjonctif, les muscles, la peau. La nature du pigment qui colore ces tumeurs est encore inconnue (4) ; peut-être s'agit-il là d'un caractère accessoire. La structure histologique de ces tumeurs rappelle celle des sar-

(1) Sarcomes lymphoïdes simples de la moelle, lymphocytomes typiques de la moelle, lymphomatoses ou myélomatoses leucémiques et aleucémiques. Voir sur la classification des myélomatoses : MÉNÉTRIER et AUBERTIN, *J. de Phys. et de Path. gén.*, 1906 ; *Archives de méd. exp.*, 1906 ; et *Leucémie myéloïde*, Paris, 1906.

(2) Myélomatoses des leucémies frustes. Dans les myélomes multiples, on peut observer parfois dans le sang, en petit nombre, des myéloblastes et des myélocytes.

(3) ARAN, *Archives gén. de méd.*, 1854 ; — WALDSTEIN, *Virchow's Archiv*, XCI, 1883 ; — NÆGELI, *Blutkrankheiten*. Leipzig, 1912 ; — ASKANAZY, *Ziegler's Beiträge*, LXIII, 1916, *Festschrift f. Marchand*, p. 22.

(4) D'après certaines recherches, il se rapprocherait des lipochromes et serait supporté par des gouttelettes réfringentes colorables par le soudan.



comes lymphoïdes et des myélomes. Dans la plupart des cas observés, la lésion était formée de cellules lymphoïdes semblables à celles de la leucémie aiguë, et dans le sang, on trouvait en très grand nombre, des leucoblastes. Dans quelques cas plus rares, les cellules sanguines nouvelles étaient surtout formées de myélocytes, que l'on trouvait aussi dans les tumeurs, comme dans la leucémie myéloïde. Ce qu'il y a de plus intéressant dans l'histoire de ces curieuses tumeurs, c'est qu'elles s'accompagnent ainsi de modifications importantes du sang, du même ordre que celles des leucémies. Il faudrait donc voir dans cette maladie, une sarcomatose lymphoïde capable de livrer au sang des cellules néoplasiques, c'est-à-dire une *leucosarcomatose* (1).

La classification que nous venons d'essayer de faire serait naturellement beaucoup plus simple et beaucoup plus claire si nous connaissions la cause véritable de ces différentes maladies. Elle aura au moins l'avantage de montrer, pour les recherches à venir, l'intérêt que présente l'étude des leucémies, à cause de la place qu'elles occupent dans le cadre nosologique. On faisait rentrer autrefois dans le groupe des tumeurs, des néoplasies dont la nature parasitaire a été démontrée depuis (tubercule, syphilomes, actinomycose, etc.). Des recherches récentes permettent de soupçonner la nature infectieuse de certains sarcomes. L'immense groupe des tumeurs malignes d'origine conjonctive est absolument provisoire et il sera dissocié peu à peu. Les leucémies représentent justement des faits pathologiques intermédiaires aux réactions hyperplasiques et néoplasiques, et leur étude est ainsi capable de jeter quelque lumière sur la pathogénie des tumeurs malignes.

**Radiothérapie des leucémies. Action des rayons X sur le sang et les organes hématopoiétiques en général.** — En dehors de la radiothérapie, les moyens thérapeutiques qui ont été utilisés dans les leucémies, ne présentent qu'une valeur très contestable. La médication arsenicale a donné parfois des améliorations, comme dans certaines anémies. La médication ferrugineuse, l'opothérapie splénique ou médullaire n'ont donné aucun résultat. Le traitement par le benzène (1) est capable de produire un abaissement du nombre des leucocytes et des rémissions; mais son emploi n'est pas absolument sans danger. Il peut être associé à la radiothérapie. Quant à la splénectomie, il ne faut la signaler ici que pour rappeler que, à peu près dans tous les cas de leucémie

(1) Voir STERNBERG, *Ergebnisse der path. An.*, 1905, et Ziegler's *Beiträge*, LXI, 1916; — TÜRK, *Wiener med. Woch.*, 1903; — STÉNON, *Archives des maladies du cœur*, 1909; — LEHNDORFF, *Jahrb. f. Kinderheilkunde*, LXXII, 1910; — ROMAN, *Ziegler's Beiträge*, LV, 1913. Un certain nombre d'auteurs ne veulent voir dans les lésions du chlorome que des hyperplasies des os et des organes lymphoïdes comparables à celles des leucémies. Pour beaucoup, la couleur verte de ces tumeurs n'est qu'un caractère absolument accessoire appartenant à certaines leucémies. Pour eux, le chlorome n'est qu'une variété de leucémie. MÉNÉTRIER et AUBERTIN (*l.c.*) considèrent le chlorome comme une véritable néoplasie (myélomatose métatypique) dont ils rapprochent « l'érythrocytome » de Ribbert, néoplasie médullaire à globules rouges nucléés. Il existe des observations de sarcomes dans lesquelles le sang montrait une polynucléose considérable et la rate une métaplasie myéloïde (RUBINSTEIN, *Zentralblatt f. innere medicin*, 1907).

(1) SELLING, *Ziegler's Beiträge*, LI, 1911; — AUBERTIN et PARVU, *Soc. méd. des Hôpitaux*, 23 mai 1913; — BRELET, *Gaz. des Hôpitaux*, 13 nov. 1913; — VAQUEZ et YAGOEL, *Soc. méd. des H.*, janvier 1918; — M. LEVY-BRUHL, *Biologie médicale*, 1921; — AUBERTIN, *la Médecine*, 1921; — PAPPENHEIM, *Zeitschrift f. exp. Path.*, XV, 1914.

caractérisée, elle a causé la mort du malade dans les vingt-quatre ou les quarante-huit heures; elle doit donc être absolument proscrite. D'où la nécessité absolue d'analyser le sang chaque fois que l'existence d'une splénomégalie pose la question d'une intervention (1).

La radiothérapie est au contraire ici une méthode thérapeutique très importante. S'il est difficile d'affirmer qu'elle ait donné des guérisons, cela tient à la généralisation des lésions et peut-être à l'insuffisance de la technique. En tous cas, elle a permis des améliorations notables, parfois durables.

Nous avons déjà eu l'occasion de parler de l'action des rayons X sur le sang et les organes lymphoïdes. Cette action est particulièrement manifeste sur les organes lympho-épithéliaux (thymus, bourse de Fabricius, amygdale, appendice, etc.), où elle touche les lymphocytes et respecte leur support épithélial (2). Pareil fait existe aussi pour les autres organes lymphoïdes (rate, ganglions) (3) où les rayons produisent des phénomènes de nécrose des lymphocytes aboutissant à la raréfaction du tissu lymphoïde. L'irradiation de la rate normale, comme celle des ganglions, ne donne cependant lieu qu'à des modifications peu considérables du sang, et les lymphocytes en pycnose qu'on peut y voir apparaître dans ces conditions sont extrêmement rares. La moelle osseuse ayant une part beaucoup plus grande à l'hématopoïèse, on peut s'attendre à obtenir par son irradiation, des modifications sanguines. L'expérience est facile à réaliser chez le lapin, dont les diaphyses contiennent une moelle adipeuse très riche en tissu lymphoïde (4). On irradie avec intensité une des cuisses en protégeant tout le reste du corps par des lames de plomb. Au bout de quelques jours, l'examen histologique comparatif de la moelle des deux fémurs montre des différences considérables: du côté irradié, le tissu lymphoïde est très raréfié, le tissu adipeux beaucoup plus abondant; dans les îlots lymphoïdes subsistants, on trouve des figures de nécrose nucléaire des leucocytes; elles concernent surtout, au début, les polynucléaires, les mégacaryocytes très sensibles; mais les myélocytes et myéloblastes, qui sont les cellules germinales sont aussi touchés, ce qui, dans les cas où l'irradiation a été intense, peut rendre la réparation difficile. Les globules rouges nucléés sont moins touchés, mais ils sont atteints aussi, et le pigment sanguin comme les débris nucléaires, augmente dans les macrophages.

Pendant les premières heures qui suivent l'irradiation de la moelle, on peut observer, dans le sang, de la polynucléose à laquelle on a vu succéder parfois l'apparition de myélocytes et de normoblastes. A la suite d'irradiations successives, le nombre des leucocytes s'abaisse, pour tomber au-dessous de la normale, et des formes cellulaires dégénérées apparaissent dans le sang. Dans certaines expériences, on a vu aussi un abaissement du nombre des globules rouges (5).

(1) Dans l'état actuel de la science, on peut donc considérer comme une véritable faute, en dehors des traumatismes et ruptures, toute ablation de tumeur splénique qui n'a pas été précédée par un examen histologique du sang.

(2) Voir ch. xv.

(3) Voir HEINEKE, *Münchener med. Woch.*, 1904 et 1913; *Deutsche med. Woch.*, 1913. et *Deutsche Zeitschrift f. Chirurgie*, LXXVIII, 1905. La destruction des leucocytes commence quelques heures après l'irradiation; elle atteint son maximum vers le 5<sup>e</sup> ou le 6<sup>e</sup> jour; la régénération est terminée en 3 à 4 semaines. La sensibilité des tissus lymphoïdes aux radiations, comparable à celle des glandes génitales, est beaucoup plus grande que la sensibilité de la plupart des autres tissus.

(4) Voir ch. xii. HEINEKE, *l. c.*; — MILCHNER et MOSSE, *Berliner Klin. Woch.*, 1904; — AUBERTIN et BEAUJARD, *Archives de méd. exp.*, 1908 et 1914.

(5) AUBERTIN et BEAUJARD, *S. de Biologie*, 4 février 1905.

Pendant la phase de leucopénie, la proportion des polynucléaires est souvent élevée, ce qui a été attribué à une destruction plus intense des lymphocytes (1).

Si l'on sacrifie les animaux après des irradiations successives et intenses, la différence entre la moelle fémorale saine et la moelle irradiée est considérable : la moelle irradiée est presque entièrement adipeuse ; dans la moelle saine, il semble y avoir parfois une activité plus grande des tissus hématopoïétiques. Une hyperplasie myéloïde a été aussi observée dans la rate (2).

L'irradiation de la rate produit des effets du même genre, mais elle retentit moins sur le sang, parce que la rate prend une part minime à l'hématopoïèse. Sur l'organe, elle produit une raréfaction du tissu lymphoïde, et dans la période de réparation, surtout chez le cobaye, l'apparition de globules rouges nucléés en grand nombre.

L'irradiation totale modérée de petits animaux (cobaye, rat, souris) ne produit qu'une leucocytose polynucléaire immédiate et passagère. C'est aussi à peu près le seul phénomène qu'on constate le plus souvent chez les malades qui, pour des tumeurs malignes, subissent des irradiations. L'irradiation totale et très intense de petits animaux peut produire une leucopénie due à une destruction des leucocytes dans l'ensemble de l'organisme.

Différents observateurs ont signalé, chez l'homme, par l'action répétée de petites doses, chez les radiologues professionnels, des abaissements de globules rouges et de leucocytes, et même de véritables anémies (3). Inversement, on a attribué aux petites doses répétées une action excitante sur les tissus hématopoïétiques et on les a employées dans la thérapeutique des anémies. Mais cette question n'est pas résolue (4).

Chez les malades qui subissent des irradiations intenses et profondes, on a observé, comme chez les animaux, à la suite d'une leucocytose passagère, des abaissements du nombre des leucocytes, qui parfois peuvent être durables (5).

Le sang étant formé surtout d'éléments définitivement évolués, le plus souvent sans noyaux, et peu sensibles aux rayons, l'irradiation directe de la masse sanguine ne donne pas en général de résultats importants. Elle provoque simplement la destruction d'un certain nombre de leucocytes (6). Il n'en est plus de même

(1) AUBERTIN et BEAUJARD, *S. de Biologie*, 7 mars 1908 et *Folia*, h. VI. La leucopénie observée dans les expériences serait due à des causes différentes. Chez les animaux ayant reçu des doses considérables, elle semble due à la destruction du tissu lymphoïde et à une insuffisance de formation. Dans d'autres cas, chez les animaux irradiés en totalité par exemple, elle paraît produite par la destruction des leucocytes dans tout l'organisme et pourrait exister sans destruction médullaire et même malgré une hyperplasie médullaire notable. D'après les expériences d'Aubertin et Beaujard, le tissu myéloïde paraît beaucoup moins sensible aux radiations que le tissu lymphoïde. Une dose unique d'intensité moyenne en irradiation totale, pourrait produire au début, chez le cobaye, une hyperplasie médullaire.

(2) AUBERTIN et BEAUJARD, *Archives de méd. exp.*, XX, 1908.

(3) AUBERTIN, *Archives d'électricité médicale*, 1912 ; *Archives des maladies du cœur*, 1914 ; — MOTTRAM, *Archiv of Radiology*, 1920.

(4) KNOX, *Radiography and Radio-Therapeutics*, London, 1918 ; — KLIENEGER, in SOMMER, *Röntgen-Taschenbuch*, VI. Leipzig, 1914 ; — SIEGEL, *Strahlentherapie*, XI, 1920.

(5) SIEGEL, *Strahlentherapie*, XI, 1920.

(6) L'irradiation intense et prolongée de l'oreille d'un lapin dans lequel le sang circule dans un riche réseau vasculaire étalé en surface, ne produit, à part une polynucléose, passagère, que des modifications banales du sang. On n'obtient pas la leucopénie que l'on observe après l'irradiation totale ou l'irradiation des organes hématopoïétiques. (Voir WETTERER, *Handbuch der Röntgen und Radium-Therapie*, I. München-Leipzig, 1919.)



lorsqu'on peut agir sur des organes hématopoïétiques actifs qui renferment de nombreuses cellules lymphoïdes germinales. Et cette action sera plus grande, lorsque les tissus se trouvent en état d'hyperplasie intense et désordonnée comme dans les leucémies.

L'effet des rayons X sur les organes lymphoïdes a été attribué par quelques auteurs à une action indirecte, à l'action de substances toxiques spéciales produites dans les tissus par l'irradiation. Ainsi s'expliqueraient certaines actions à distance. Ce rôle a été, par exemple, attribué à la choline (1). Il est plus probable que l'action des rayons sur les cellules est directe. Quant aux actions à distance qu'on observe dans certaines expériences, elles s'expliquent peut-être par l'intervention de radiations secondaires. Pour certains auteurs, le sérum d'un sujet soumis à la radiothérapie contient des leucotoxines et son injection à un leucémique non traité produirait un abaissement du nombre des leucocytes (2).

Bien qu'on ait observé, chez les animaux et chez l'homme, des abaissements du nombre des globules rouges à la suite de l'absorption prolongée de rayons X, il semble que ceux-ci touchent très peu les érythrocytes. *In vitro*, sur des hématies de mammifères suspendues dans l'eau salée, on ne produit pas d'hémolyse, au moins d'une manière nette, constante et dans des conditions rigoureuses. *In vitro* également, l'action directe des rayons sur le sang pur, ne tue pas immédiatement les leucocytes et n'arrête pas leurs mouvements amiboïdes. Mais les globules rouges prenant naissance aux dépens de formes cellulaires nucléées, peu riches en hémoglobine et douées d'un grand pouvoir de multiplication, on comprend que l'irradiation intense et répétée des tissus hématopoïétiques puisse retentir aussi à la longue sur les hématies et soit capable de produire des anémies; mais ces faits sont encore mal connus. On a observé, chez des radiologues professionnels, en dehors des anémies, l'apparition de leucémies. Il est possible qu'il ne s'agisse là que de coïncidences; mais on peut admettre aussi que l'action répétée de petites doses ne soit capable de produire une hyperplasie fonctionnelle et une irritation susceptible de préparer le terrain à la maladie. Le fait est bien connu pour le cancer.

L'irradiation intense et prolongée des organes hématopoïétiques produit une élimination plus ou moins forte d'acide urique et d'acide phosphorique due à la destruction des nucléines que le tissu lymphoïde contient en très grande abondance. Le fait a été vu d'abord chez les leucémiques, mais on peut l'observer aussi chez les animaux. Dans certaines expériences, on a trouvé une élimination d'hémaporphyrine, provenant de la décomposition d'une partie de l'hémoglobine, mais ce dernier fait demande confirmation.

Les rayons du radium semblent avoir sur le sang et sur les organes hématopoïétiques, des effets analogues aux rayons X. Sur les organes lymphoïdes, les irradiations ont la même action (3). Sur le sang, l'irradiation totale des petits animaux produit aussi des modifications analogues et précoces: leucocytose pas-

(1) WERNER, *Deutsche med. Woch.*, 1906.

(2) La chute immédiate brusque et passagère du nombre des leucocytes que l'on observe dans certains cas pour les irradiations pénétrantes, a été attribuée avec raison un changement de repartition intravasculaire (M. GIRAUD, J. GIRAUD et PARIS, *Presse médicale*, 17 septembre 1921). Ce serait une leucopénie de choc; seule la leucopénie secondaire et plus ou moins persistante, serait due à la leucolyse.

(3) Voir ch. xv.



sagère, suivie de leucopénie (1). Comme pour les rayons X, on a aussi incriminé le radium dans la production de certaines anémies professionnelles (2).

C'est surtout dans la leucémie myéloïde que l'action des rayons X a été utilisée parce qu'ici, on peut les localiser sur la tumeur splénique. Du côté du sang on observe des modifications manifestes. C'est d'abord une augmentation du nombre des leucocytes avec polynucléose. Puis le nombre des leucocytes s'abaisse, parfois très rapidement. Des chiffres presque normaux ont parfois été obtenus en quelques mois avec des irradiations hebdomadaires. Le nombre des myélocytes diminue et la proportion des polynucléaires reste élevée. Les myélocytes ne disparaissent jamais complètement. Ces chiffres subissent naturellement des oscillations. Les modifications qualitatives sont plus lentes que la diminution du nombre absolu des leucocytes. Le nombre des globules rouges s'élève souvent et se rapproche de la normale. Ces modifications s'accompagnent secondairement d'une diminution de volume de la rate et d'une amélioration fréquente de l'état général (3).

L'abaissement du nombre des leucocytes par les irradiations est en général figuré par une courbe présentant des oscillations régulières. Après chaque irradiation ou chaque série d'irradiations, on observe une élévation, suivie d'un abaissement; après chaque traitement, il y a une élévation, mais cette élévation est de plus en plus faible; elle est suivie d'un abaissement, de sorte que le chiffre des leucocytes descend graduellement jusqu'à atteindre le chiffre normal. Ces oscillations avec poussées leucocytaires ne s'observent guère qu'avec les irradiations intenses (4).

L'abaissement du nombre des leucocytes du sang a été obtenu aussi dans la lymphocytémie par l'irradiation de la rate et des tumeurs ganglionnaires. Mais l'abaissement est souvent moindre et les modifications qualitatives sont encore

(1) AUBERTIN et DELAMARE, *S. de Biologie*, 14 mars 1908. Cette leucopénie est attribuée par les auteurs à la destruction des leucocytes et non à l'insuffisance médullaire. Voir aussi FALTA, KRISER et ZEHNER, *Wiener Klin. Woch.*, 1912; — PLESCH et KARCZAG, *Münchener med. Woch.*, 1912.

(2) *In vitro*, les radiations du radium agissant sur des solutions d'hémoglobine, transforment peu après l'hémoglobine en méthémoglobine. Elles paraissent diminuer la résistance des globules rouges. Les globules irradiés abandonnent plus d'hémoglobine et de sels que les globules normaux aux solutions hypotoniques. (Voir HENRI et A. MAYER, *S. de Biologie*, 21 novembre 1903.) Voir, au sujet des anémies des radiologues causées par les rayons X ou le radium : AUBERTIN, *Archives d'électricité médicale*, 1912, et *Archives des maladies du cœur*, 1914; — MOTTRAM, *Archiv of Radiology*, 1920.

(3) Voir AUBERTIN et BEAUJARD, *S. de Biologie*, 11 juin 1904 et 28 janvier 1905; *Presse médicale*, 20 août 1904, et *Arch. gén. de méd.*, 7 mars 1905. Dans la leucémie myéloïde comme chez les sujets sains, la leucocytose réactionnelle des rayons X est une polynucléose. Chez un malade atteint de splénomégalie avec éosinophilie intense et persistante, AUBERTIN et GIROUX (*Presse médicale*, 13 juillet 1912) ont observé, au début, par l'irradiation des épiphyses et de la rate, une augmentation de l'éosinophilie. BEAUJARD, Th. Paris, 1905; — M. ACUNA, *Argentina medica*, 1905; — AUBERTIN, *Semaine médicale*, 26 septembre 1906; — MÉNÉTRIER et AUBERTIN, *Leucémie myéloïde*, Paris, 1906; — GOSCH, *Handbuch der Röntgenlehre*. Stuttgart, 1918; — KNOX, *Radiography and Radio-Therapeutics*. London, 1918; — WETTERER, *Handbuch der Röntgen und Radium-Therapie*, II. München-Leipzig, 1920.

OETTINGER, FIESSINGER et SAUPHAR, *Archives des maladies du cœur*, 1910.

(4) On irradie généralement, dans la leucémie, la rate, les groupes ganglionnaires hypertrophiés, les os longs, le sternum, le rachis, le foie, en distribuant la dose totale sur ces différents points. Dans la myélocytémie, on répartit la dose en irradiant surtout la rate. Dans la lymphocytémie, on irradie surtout les groupes ganglionnaires, superficiels et profonds,

plus lentes que dans la myélocytémie. La proportion des lymphocytes reste longtemps élevée. Cela tient peut-être à ce que, plus encore que dans la leucémie myéloïde, les lésions sont très disséminées (moelle osseuse, ganglions, tissu lymphoïde du tube digestif, etc.).

Les améliorations et rémissions produites dans les leucémies par les irradiations sont incontestables et parfois elles peuvent conduire à des guérisons apparentes. Le plus souvent les rechutes ne tardent pas (1). Les lésions sont toujours disséminées, et très difficiles à atteindre. On ne peut espérer stériliser les tissus formateurs; après avoir ralenti seulement leur activité, on assiste fatalement à la réapparition complète de celle-ci; il n'est même pas certain que ce réveil ne soit pas parfois plus grave. Dans les leucémies aiguës, la radiothérapie ne donne presque aucun résultat. Dans l'état actuel de nos connaissances, la radiothérapie, qui permet beaucoup d'espoir dans les tumeurs malignes circonscrites, paraît donc n'avoir dans les leucémies, qu'une action extrêmement limitée.

L'emploi du radium a donné des résultats du même ordre que les rayons X; il a permis des rémissions de plusieurs années (2).

Le traitement des leucémies par les radiations doit être fréquemment contrôlé par des examens histologiques du sang. L'établissement du pourcentage et du chiffre absolu des différentes variétés leucocytaires, dans la leucémie myéloïde en particulier, montre que les myélocytes sont beaucoup plus sensibles que les formes habituelles du sang (3). Les myéloblastes et myélocytes neutrophiles diminuent d'abord.

Les globules rouges sont aussi influencés par le traitement radiothérapique des leucémies. On observe en général une amélioration de l'anémie. On a signalé au début du traitement, un abaissement du nombre des hématies et de l'hémoglobine, mais ces chiffres subissent ensuite un relèvement. L'amélioration de l'état du sang est accompagnée d'une diminution rapide du volume de la rate et des tumeurs ganglionnaires et d'une amélioration de l'état général, parfois précédée de troubles initiaux que l'on a attribués à une toxémie et qui seraient une conséquence de l'irradiation intensive.

Les modifications sanguines obtenues à la suite du traitement des leucémies par les radiations sont une conséquence directe de l'action destructrice et élective sur les tissus formateurs. Le sang contenant un grand nombre de globules blancs, il est possible aussi que l'action directe des rayons sur le sang ait ici un résultat plus net que sur le sang normal; mais, même dans la leucémie myéloïde, l'action directe sur le sang a certainement beaucoup moins d'effet que l'action sur les tissus formateurs. Cette action n'est du reste pas absolument sans dangers; on a signalé des cas de leucémie chronique où des doses massives ont été défavorables. Le fait a été observé surtout, il est vrai, dans les leucémies aiguës à myéloblastes et à leucoblastes qui sont moins justiciables de ce traitement (4).

(1) Les malades peuvent mourir à une période où le sang a perdu ses caractères leucémiques. Les traitements les plus énergiques ne réussissent pas à faire disparaître du sang complètement les formes cellulaires pathologiques.

(2) RÉNON, DEGRAIS et DESBOIS, *S. méd. des H.*, 21 novembre 1913. On a employé aussi le thorium.

(3) BÉCLÈRE et BULLIARD, *Soc. de Radiologie médicale de Paris*, avril 1909.

(4) On a signalé l'apparition des poussées aiguës de myéloblastes et même l'apparition de véritables leucémies aiguës au cours de l'évolution d'une leucémie chronique myéloïde, à la suite d'irradiations très intenses.

Les destructions nucléaires intenses produites par l'action des rayons expliquent l'élévation considérable qu'on observe dans l'élimination de l'acide urique, de l'acide phosphorique et des bases puriques. Le fait existe déjà, bien que moins accentué, chez les sujets normaux irradiés.

Les améliorations produites par les irradiations dans les leucémies chroniques peuvent être observées à tous les stades de l'évolution de la maladie, mais elles sont plus durables si les sujets ont pu être traités au début. La lymphocytémie montre peut-être des améliorations de plus longue durée que la myélocytémie; on observe du reste de grandes variations suivant les cas. Les modifications qualitatives, la diminution des formes cellulaires pathologiques sont un signe meilleur de l'amélioration que la diminution du chiffre absolu des globules blancs; l'abaissement du nombre des globules rouges, l'apparition de myéloblastes sont en général des symptômes défavorables.

Les leucémies frustes avec splénomégalie ou tumeurs ganglionnaires, les lymphomatoses et myéломatoses sont justiciables du traitement par les rayons X, comme la leucémie. Dans les lymphosarcomatoses, les myélomes multiples, les résultats obtenus ont été favorables aussi; dans la maladie de Hodgkin, dans les diverses splénomégalies, dans la maladie de Banti, ils sont moins faciles à juger; une amélioration inconstante aurait été obtenue par la radiothérapie de la région splénique dans certains ictères hémolytiques. Certains auteurs ont utilisé les rayons X dans le traitement des anémies graves ou de la chlorose, mais les résultats ont été jusqu'ici négatifs. Dans les polycytémies (polyglobulie essentielle, érythrémie) on a obtenu parfois des abaissements du nombre des globules rouges (1), mais ces améliorations n'ont pas été durables.

(1) PAGNIEZ, LESOURD et BEAUJARD, *Archives des maladies du cœur*, VI, 1913.

## CHAPITRE XVIII

### RÉNOVATION NORMALE DU SANG. RELATIONS DU SANG AVEC LE MILIEU INTÉRIEUR ET LE MILIEU EXTÉRIEUR

Nous pouvons maintenant jeter un coup d'œil d'ensemble sur l'hématopoïèse et examiner de quelle manière le sang se renouvelle, maintient la constance de sa composition et se met en relation avec les divers tissus de l'organisme.

Comme nous l'ont appris les premiers stades du développement embryonnaire, chez les principaux Vertébrés, le sang, au point de vue histologique, est constitué, au début, par des groupes cellulaires formés aux dépens du feuillet moyen.

Chez les Vertébrés supérieurs, le mésoderme est complètement formé avant l'apparition des ébauches sanguines; celles-ci ont donc une origine purement mésodermique; les relations des ébauches avec l'endoderme sont secondaires; c'est ce qu'on voit nettement chez les Mammifères. Chez les Vertébrés inférieurs, et surtout chez les Cyclostomes et les Batraciens, l'apparition des ébauches sanguines est à peu près contemporaine de la délamination du mésoblaste, d'où la participation possible du feuillet interne à la formation de ces ébauches.

L'apparition des premières cellules sanguines est très précoce; dans bien des cas, elles sont déjà différenciées, alors que la cavité vasculaire qui doit les enfermer n'est pas encore close, alors que le plasma n'est pas formé. Mais ces phénomènes sont, le plus souvent, contemporains: lorsque les groupes cellulaires compacts qui forment les premières ébauches sanguines se dissocient, les cellules sanguines primitives qui résultent de cette dislocation se trouvent enfermées dans des cavités tubulées limitées par des cellules méso-



dermiques ; dans ces vaisseaux primitifs, un plasma est apparu. Le sang, au point de vue histologique, représente donc bien un véritable tissu, dont les cellules sont complètement dissociées et libres, et dont le plasma intercellulaire a pris seulement une très grande importance.

Ces premières cellules sanguines ne renferment pas encore d'hémoglobine ; celle-ci ne tarde pas à apparaître. Chez tous les Vertébrés, les hématies primordiales sont des cellules nucléées globuleuses. Chez les Oiseaux et les Vertébrés à température variable, elles se transforment en cellules elliptiques qui sont les hématies définitives ; chez les Mammifères, le noyau disparaît et les hématies définitives sont constituées par des éléments hémoglobiques sans noyau, très petits, qui représentent évidemment une adaptation fonctionnelle beaucoup plus parfaite.

Chez presque tous les Vertébrés, les groupes cellulaires compacts, dont la dissociation va former le sang, apparaissent très loin de l'embryon, au niveau du bord d'extension du mésoderme, en une région où les multiplications des cellules mésodermiques sont particulièrement abondantes. Elles se trouvent à la surface des réserves vitellines, au contact direct du feuillet endodermique et les premières cellules sanguines, comme le plasma qui les véhicule, nous apparaissent ainsi comme des éléments intermédiaires allant des réserves de l'œuf jusqu'à l'embryon, auquel le sang les apporte. La première fonction des cellules sanguines semble donc être une fonction de nutrition ; le pigment sanguin n'apparaît que secondairement. Chez certains embryons de Vertébrés, l'apparition de l'hémoglobine est même très tardive.

Chez certains Poissons osseux marins dont les œufs, petits, ont un développement rapide, l'hémoglobine n'apparaît qu'après l'éclosion, et à ce moment même, c'est d'abord un plasma incolore, privé de cellules, qui circule dans les vaisseaux.

Chez un grand nombre d'Invertébrés, les cellules sanguines, pendant toute la vie de l'individu, n'acquièrent aucun pigment respiratoire et leur rôle reste un rôle de nutrition peu spécialisé ; elles captent, elles élaborent, elles transforment et livrent des réserves nutritives ; le sang est, chez ces animaux, un fluide nourricier beaucoup plus qu'un fluide respiratoire. Chez la plupart des Vertébrés au contraire, la fonction des cellules sanguines devient rapidement une fonction respiratoire bien spécialisée ; l'apparition de réseaux vasculaires particuliers, du riche réseau allantoidien chez les Vertébrés les mieux organisés, met le sang au contact direct de l'oxygène, soit

au contact des membranes ovulaires, comme chez les Oiseaux, soit au contact du sang maternel comme chez les Mammifères.

L'immense majorité des cellules mises en liberté par la dissociation des ébauches sanguines sont des hématies, c'est-à-dire des cellules chargées de fixer l'oxygène. Beaucoup de cellules sanguines primitives, cependant, continuent à se multiplier sans acquérir de pigment sanguin, de sorte que chez les animaux dont l'aire vasculaire et le sac vitellin sont un foyer longtemps persistant de formation du sang, on trouve, dans les vaisseaux de la vésicule ombilicale, à côté des hématies, de nombreuses cellules lymphoïdes, à noyau arrondi volumineux, à cytoplasme homogène, colorable par les couleurs nucléaires, qui ne sont pas différentes, en somme, des cellules lymphoïdes germinatives apparues dès ce moment dans le mésenchyme. Mais le plus grand nombre de ces cellules lymphoïdes intravasculaires se transforment finalement en hématies. Les véritables foyers de formation des leucocytes se trouvent en dehors des vaisseaux, dans le mésenchyme. Celui-ci est dû à la dissociation du feuillet moyen et à la dissémination des cellules mésodermiques. Aux dépens des cellules mésenchymateuses, de bonne heure, mais à un moment où les ébauches sanguines sont déjà dissociées, se différencient des cellules lymphoïdes germinatives, douées d'un grand pouvoir de multiplication. Elles naissent isolément ou par petits groupes. Ces foyers, d'abord disséminés, se localisent ensuite en des points limités et forment les tissus et les organes lymphoïdes. Dans ces foyers lymphoïdes, qui, au début, chez l'embryon, sont souvent confondus avec les ébauches adipeuses, la multiplication et la différenciation des cellules lymphoïdes primitives donne lieu surtout à la formation de lymphocytes; en certains points cependant, et particulièrement, pour les Mammifères, dans la moelle osseuse rouge, le pouvoir de différenciation de ces cellules lymphoïdes est porté à son maximum; ce tissu forme des leucocytes très différenciés, doués d'un pouvoir migrateur considérable; il forme aussi des globules rouges. Il n'existe donc pas entre les différents foyers lymphoïdes de différence fondamentale; les foyers lymphoïdes mésenchymateux extra-vasculaires peuvent former des hématies. En fait, les ébauches sanguines primordiales de l'embryon et les foyers intra-vasculaires forment à peu près uniquement des hématies; les foyers mésenchymateux extravasculaires de l'embryon ne forment à peu près que des leucocytes. Chez les Vertébrés inférieurs, la multiplication des hématies continue assez longtemps à se poursuivre dans le sang pendant la vie larvaire; mais dans l'organisme formé, chez la plupart des Vertébrés, cette forma-

tion intrasanguine cesse; la fabrication des globules rouges, comme celle des leucocytes, se cantonne en certains points du mésenchyme. Chez les Mammifères, elle est presque entièrement limitée à la moelle osseuse. La différenciation des leucocytes migrateurs s'y fait ordinairement par une évolution progressive dont les stades sont caractéristiques. La cellule germinative, douée d'un grand pouvoir de multiplication élabore dans son protoplasme des grains semblables à ceux des leucocytes et devient un myélocyte granuleux capable lui-même de subir la caryocinèse. La diminution de volume de la cellule résulte de multiplications successives; la transformation du noyau arrondi en un noyau polymorphe achève cette évolution. Les stades jeunes sont représentés par des éléments volumineux; ici, comme au niveau de l'épithélium germinatif, la cellule qui doit faire les frais de multiplications successives, à des intervalles très rapprochés, accumule dans son cytoplasme, les réserves; c'est avec raison que le nom de myéloblaste, de myélogonie, lui a été souvent donné. Bien qu'il ne puisse s'agir ici d'une évolution cyclique aussi régulière, aussi bien déterminée que dans les épithéliums, la comparaison s'impose cependant (1). Comme dans l'évolution des cellules sexuelles, comme dans la spermatogenèse, on observe des stades successifs de multiplication et de maturation.

A côté des myéloblastes et des leucoblastes, on trouve des lymphocytes résultant de leur multiplication, qui paraissent capables de se transformer eux-mêmes, en cellules lymphoïdes germinatives. Ainsi s'explique que d'une manière exceptionnelle, et en général, sous l'influence de conditions accidentelles, irritatives, les petites cellules lymphoïdes, les lymphocytes, dans les organes lymphoïdes purs ou même dans le tissu conjonctif, puissent se transformer en leucocytes polynucléaires, en leucocytes éosinophiles, et même en globules rouges nucléés.

Le tissu lymphoïde peut se former partout où il existe du tissu conjonctif non différencié. Très disséminé d'abord dans l'embryon, il

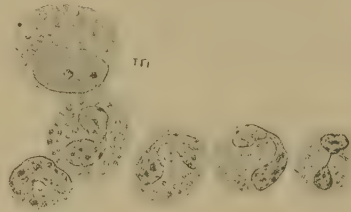


FIG. 653. — Embryon de poulet du 19<sup>e</sup> jour. Coupe de la rate. Groupe de cellules contiguës montrant les principaux stades de la transformation d'une cellule lymphoïde germinale à grains éosinophiles (myélocyte *m*, en un leucocyte granuleux semblable à ceux du sang. 1.500 diam.

(1) JOLLY, S. de *Biologie*, 22 novembre 1902 et *Archives d'An. micr.*, XI, 1907.

se cantonne ensuite dans des points plus limités. Chez les Vertébrés inférieurs, on peut le voir répandu en des points très divers. Chez les Vertébrés supérieurs, il tend à se condenser dans des régions particulières. La différenciation complète des cellules lymphoïdes ne se fait pas dans tous les organes ; les ganglions ne donnent guère au sang que des lymphocytes et la faculté de former les leucocytes migrants et des hématies n'appartient guère, chez les Mammifères et les Oiseaux, qu'à la moelle osseuse. Tous ces tissus, cependant, sont très voisins des foyers myéloïdes existant déjà, chez certains Mammifères, à l'état normal, dans la rate. Chez tous, sous l'influence de causes diverses, on peut voir, particulièrement dans la rate, dans l'intestin, dans le tissu conjonctif, exceptionnellement, des foyers de formation de leucocytes granuleux et de globules rouges.

Les différentes cellules du sang, aussi bien les hématies que les leucocytes, nous apparaissent ainsi comme le résultat d'une adaptation, d'une différenciation fonctionnelle particulière du mésenchyme, c'est-à-dire du tissu conjonctif embryonnaire. Le sang et le tissu lymphoïde ne sont qu'un des nombreux tissus de substance conjonctive ; les cellules lymphoïdes sont donc proches parentes des différentes cellules conjonctives, des cellules adipeuses, pigmentaires, cartilagineuses, osseuses, etc.

Le pouvoir de différenciation de la cellule lymphoïde indifférente est considérable ; bien que cette différenciation se fasse, en général, dans un sens bien déterminé, elle peut, parfois, sauter ses limites les plus habituelles. C'est ce qu'on voit surtout pendant la période embryonnaire. Dans l'organisme adulte, le pouvoir de différenciation est plus restreint ; il peut s'accroître, cependant, au cours des réactions inflammatoires, et le lymphocyte, cellule sanguine de réserve et d'attente, capable de former directement ou par étapes, un globule rouge ou un globule blanc, devient véritablement la cellule embryonnaire, et se trouve peut-être capable, au moins dans des conditions particulières, de former une cellule conjonctive, une cellule adipeuse, une cellule pigmentaire, etc. Où s'arrête exactement ce pouvoir de différenciation, c'est ce qu'il est difficile de fixer exactement et c'est sur ce point que portent encore les principales discussions.

Quelles sont les causes de cette différenciation ? Pourquoi la cellule lymphoïde indifférente donne-t-elle une hématie ou un leucocyte granuleux ? Nous l'ignorons absolument. C'est là un problème histologique très général que les recherches modernes n'ont pas



encore élucidé. La cellule trouve-t-elle en elle-même ou dans le milieu extérieur, les causes de sa différenciation? Cette différenciation est-elle spontanée ou provoquée par les conditions physiologiques particulières dans lesquelles l'élément se trouve placé? La question n'est pas résolue. Il semble, cependant, que le milieu ait une influence, car, dans le plasma sanguin, la cellule sanguine primitive ne forme guère que des hématies, alors que dans le mésenchyme, la cellule lymphoïde primitive, qui lui est si semblable, forme des lymphocytes et des leucocytes granuleux (1). De même, dans le ganglion, le lymphoblaste ne forme en général que des lymphocytes, alors que le myéloblaste de la moelle forme des lymphocytes, des leucocytes granuleux et des hématies.

Une pareille manière de voir suppose que l'on considère toutes les cellules lymphoïdes germinales comme identiques. Et certainement, de toutes les théories qui ont été émises sur l'origine du sang chez les Vertébrés, c'est celle qui a soutenu depuis *Dominici* l'unité du tissu hématopoïétique qui, à notre avis, est la plus rapprochée de la vérité (2). Ce qui semble en tous cas établi, c'est que dans le tissu lymphoïde même, une cellule lymphoïde indifférente est capable de former *in situ* des lymphocytes, des globules rouges et des leucocytes granuleux.

Chez les Invertébrés, les cellules sanguines nous apparaissent aussi comme des éléments nés d'une différenciation fonctionnelle particulière du mésenchyme. L'origine de celui-ci est très variable, suivant les groupes considérés (3); mais comme chez les Vertébrés, la cellule sanguine n'est qu'une variété particulière de cellule mésenchymateuse libre.

Chez la plupart des invertébrés, le sang n'a pas l'importance qu'il acquiert chez les Vertébrés. Chez beaucoup d'entre eux et même dans des groupes dont l'organisation est très compliquée, il n'existe pas

(1) Voir aussi ch. xiv, les expériences de greffe de rate embryonnaire.

(2) Cependant le problème n'est pas complètement résolu, car il n'est pas encore prouvé par exemple que la cellule sanguine primitive des ébauches sanguines de l'aire vasculaire ait exactement le même pouvoir de différenciation que la cellule lymphoïde germinale qui apparaît peu après dans le mésenchyme extra-vasculaire. Malgré des faits positifs que nous avons examinés au chap. x, dans l'aire vasculaire des Oiseaux et des Reptiles, et au chap. xi, dans le foie embryonnaire, c'est là une question assez difficile à juger. Certains auteurs soutiennent encore que tous les globules rouges nucléés de l'organisme du Vertébré sont les descendants des hématies primordiales de l'embryon, nées des ébauches sanguines. D'après eux les organes hématopoïétiques, la rate, la moelle osseuse, ne seraient de véritables centres formateurs que pour les leucocytes. Pour les hématies, ces organes seraient seulement des centres de multiplication. (BRACHET, *Traité d'Embryologie des Vertébrés*, Paris, 1921.) Nous ne pouvons partager cette manière de voir.

(3) Voir ch. xi.

de cellules à fonction respiratoire spécialisée ; le sang est constitué par un plasma incolore dans lequel sont suspendus des leucocytes (1). Dans ce plasma est souvent dissous, un pigment respiratoire à base de cuivre, l'hémocyanine (2). Dans d'autres groupes, comme on le voit chez beaucoup de Vers, c'est de l'hémoglobine qui est dissoute dans le plasma sanguin. Celle-ci est parfois portée par de véritables hématies (3), sans qu'on puisse donner encore la raison de cette disposition, exceptionnelle et très irrégulièrement répandue. En différents points du tissu conjonctif, des groupes de cellules lymphoïdes se forment aux dépens de cellules mésenchymateuses ; ces foyers lymphoïdes (4) dont le siège et la disposition sont très variables suivant les espèces, donnent des leucocytes migrants qui se répandent dans le sang et le plasma interstitiel. Chez les Insectes, les trachées apportent directement l'oxygène dans l'intimité des tissus ; la fonction respiratoire du sang est presque nulle ; le sang n'est plus qu'un fluide nourricier ; les pigments qu'il contient n'ont qu'un rôle respiratoire assez hypothétique, et même, les leucocytes que transporte le sang sont souvent peu nombreux.

Dans l'organisme constitué et déjà pendant la vie fœtale chez les Mammifères, le sang se renouvelle constamment. Son plasma est soumis à un mouvement d'échanges incessant et les éléments cellulaires qu'il contient se renouvellent aussi. Des hématies et des leucocytes se détruisent continuellement. La preuve de ces destructions nous est donnée par les leucocytes altérés que l'on rencontre dans les sécrétions, à la surface des muqueuses, et même dans les tissus hémopoïétiques, et pour les globules rouges, par la présence du pigment sanguin qu'on observe dans ces tissus. La preuve de cette destruction journalière d'hématies nous est encore donnée par l'étude de la formation des pigments biliaires dont l'origine sanguine, hémoglobique, paraît aujourd'hui démontrée (5). Par l'évaluation de la quantité de bile sécrétée journellement par un sujet atteint de fistule biliaire, on a cherché à évaluer la quantité

(1) Voir ch. v.

(2) Voir ch. iv.

(3) Voir ch. ii.

(4) Voir ch. xi.

(5) La fragilité des hématies, leur sensibilité aux agents hémolytiques, a permis depuis longtemps de penser que leur existence était très éphémère. On a cherché à connaître la durée de la vie des globules rouges en injectant dans le torrent circulatoire des hématies d'une espèce étrangère, reconnaissables, et en notant combien de temps ces éléments persistaient dans le sang. Mais ces expériences ne sont pas démonstratives, car il s'y mêle souvent une grande cause d'erreur ; le plasma sanguin exerce sur les globules d'espèce étrangère une action destructive plus ou moins intense et le sang se débarrasse très vite de ces éléments altérés.

d'hémoglobine et de sang détruite chaque jour. Elle correspond chez l'homme à environ 10 à 12 grammes d'hémoglobine, par conséquent à près de 100 centimètres cubes de sang.

### RÉNOVATION SANGUINE CHEZ LES VERTÉBRÉS A GLOBULES ROUGES NUCLÉÉS

**Rythme saisonnier.** — Chez la plupart des Vertébrés à température variable, la rénovation du sang est soumise à un rythme saisonnier. Il est peu connu chez les Poissons, mais on peut le mettre en évidence chez les Batraciens et chez les Reptiles.

Dans le sang des Batraciens, au moment du réveil printanier après l'engourdissement hivernal, le sang est assez pâle, et il présente souvent, dans sa composition cellulaire, quelques particularités. Le fait peut être facilement étudié chez les Urodèles, chez les tritons, au mois de mars ou avril. On trouve alors dans le sang, en nombre parfois assez grand, des cellules sphériques, à noyau arrondi, volumineux, à cytoplasme homogène, très faiblement coloré par l'hémoglobine. On les trouve isolées ou par groupes.

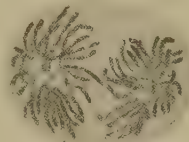


FIG. 654. — Triton. Sang du cœur en régénération. Érythroblaste en mitose. 1.000 diam.



FIG. 655. — *Hyla viridis*. Sang du cœur en régénération. Érythroblaste en mitose. 875 diam.

Ces éléments sont de jeunes globules rouges (1), analogues aux hématies primordiales de l'embryon. Dans le sang frais, examiné sans réactifs, leur pâleur les ferait prendre, à un examen superficiel, pour des lymphocytes. Leur hémoglobine est très fragile et peu abondante ; pour la bien voir, sur les préparations définitives, il faut d'excellentes fixations. Quelques-uns d'entre eux ne contiennent pas du tout de pigment sanguin. Comme dans le sang embryonnaire, il n'est pas rare de trouver un certain nombre de ces éléments en caryocinèse.

Ici, le sang se renouvelle donc au printemps, par un mécanisme semblable à celui de l'accroissement du sang dans l'embryon, par la multiplication et l'évolution de cellules d'aspect lymphoïde qui se chargent progressivement d'hémoglobine, se multiplient activement par mitose,

(1) Ils ont été décrits le plus souvent sous le nom d'érythroblastes.

dans le sang même, et se transforment enfin en hématies elliptiques (1). Le mécanisme de la rénovation du sang est donc ici extrêmement

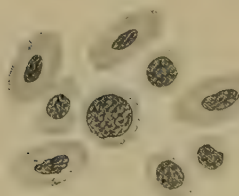


FIG. 656. — Sang de lézard (*Lacerta viridis*) en régénération. Erythroblaste et jeunes hématies. 650 diam.

simple. Chez les Vertébrés très primitifs, le sang lui-même, comme chez l'embryon, est le siège principal de la rénovation des hématies. Quant aux cellules lymphoïdes aux dépens desquelles se forment les jeunes globules rouges, elles viennent du tissu conjonctif, de la moelle osseuse et de la

rate.

Chez les Anoures, chez les jeunes indi-

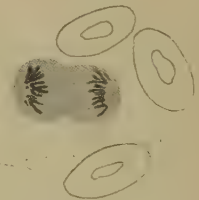


FIG. 657. — *Lacerta agilis*. Sang en régénération. Erythroblaste en caryocinèse. Sang de la veine abdominale fixé frais par un mélange chromo-osmique. 875 diam.



FIG. 658. — Sang de lézard (*L. viridis*) en régénération. Érythroblaste en mitose. Sang du cœur fixé à l'état frais par un mélange chromo-osmique. 1.650 diam.

vidus, on peut trouver aussi, dans le sang, au printemps, de jeunes globules rouges sphériques avec leurs stades d'évolution, leurs formes mères purement lymphoïdes et leurs figures de multiplication par caryocinèse (2). Chez les grenouilles complètement développées, les figures de multiplication sont exceptionnelles dans le sang. Par contre, on les trouve dans la

moelle osseuse où s'accomplit la transformation des cellules lymphoïdes en érythroblastes et en globules rouges. La moelle osseuse de la grenouille, comme la rate, est soumise à un rythme saisonnier (3). Au printemps et au début de l'été, cette moelle est plus riche en cellules lymphoïdes que pendant l'hiver, saison pendant laquelle l'animal ne prend pas de nourriture. Dans la moelle, après le réveil printanier, on y trouve, à côté de myéloblastes, d'érythroblastes et

de jeunes globules rouges, des cellules fusiformes qui sont nombreuses aussi dans le sang à cette époque de l'année (4). En

(1) On peut admettre, de plus, qu'un certain nombre d'hématies elliptiques sont capables de perdre leur strie bordante et de se multiplier par caryocinèse en passant par un stade où elles sont difficiles à distinguer des jeunes globules rouges nés d'une cellule lymphoïde indifférente.

(2) FREIDSOHN, *Archiv f. mikr. Anatomie*, LXXV, 1910.

(3) Voir ch. XII et XIV.

(4) HAYEM, *Archives de Physiologie*, 1879 ; — NEUMANN, *Virchow. Archiv*, CXLIII, 1896, et *Archiv f. mikr. Anatomie*, LXXVI, 1911. Voir aussi ch. VIII,



hiver, elles manquent, aussi bien dans le sang du cœur que dans le sang de la moelle. On observe l'existence de formes intermédiaires entre les lymphocytes et les cellules fusiformes et entre ces dernières et les globules rouges. Il est donc probable que, comme l'avaient admis *Hayem* et *Neumann*, la régénération des globules rouges peut se faire aux dépens des cellules fusiformes. Le fait que ces éléments paraissent intervenir dans la coagulation ne gêne en rien cette manière de voir. La régénération des hématies pourrait se faire, suivant les circonstances, soit par des cellules fusiformes, soit par des érythroblastes.



FIG. 659. — *Lacerta viridis*. Sang en régénération. Mitose tripolaire (anormale) d'un érythroblaste. 665 diam.



FIG. 660. — Sang de tortue mauresque en régénération. Mitose d'un érythroblaste. 665 diam.

Chez les Reptiles, il existe aussi un rythme saisonnier. Chez les lézards de nos pays (*Lacerta viridis*, *L. agilis*, etc.), si on examine le sang du cœur après le réveil printanier, il n'est pas rare d'y trouver les signes d'une régénération qui se manifeste par la présence de volumineuses cellules lymphoïdes, à protoplasma prenant plus ou moins les couleurs nucléaires et dont le noyau volumineux est parfois en mitose. Ce sont là des cellules-mères de globules rouges, des érythroblastes. A côté d'elles on trouve des cellules globuleuses, riches en hémoglobine, qui sont de jeunes hématies. C'est surtout la rate et la moelle osseuse qui donnent, au printemps, les cellules lymphoïdes aptes à se transformer en globules rouges.

Chez les Oiseaux et les Poissons, les signes de la régénération sanguine se manifestent de la même façon, par la présence dans le sang, d'érythroblastes et de jeunes hématies sphériques; mais, en dehors des conditions expérimentales, ces poussées régénératrices s'observent rarement (1).

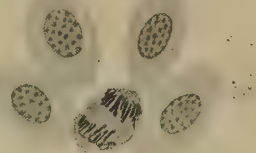


FIG. 661. — *Scyllium catulus*. Sang du cœur; érythroblaste en mitose. 665 diam.

(1) On n'a pas encore observé de rythme saisonnier dans le sang des Poissons et des Oiseaux. Chez ces animaux, de même que chez les Reptiles, le rôle des cellules fusiformes dans la rénovation des hématies n'est pas encore connu; mais il est probablement le même que chez les Batraciens.

La régénération des leucocytes se fait par mitose et différenciation dans les organes lymphoïdes. Chez beaucoup de Vertébrés inférieurs, et particulièrement chez les



FIG. 662. — Sang de protéée en régénération. Deux érythroblastes, dont l'un est en mitose et deux hématies dont une seule, celle de gauche est achevée. 665 diam.

Batraciens, l'évolution des leucocytes se fait en partie dans le sang, comme celle des hématies. Il n'est pas difficile de reconnaître dans le sang des Urodèles, et même dans le sang des Anoures, toutes les formes de passage entre les petites cellules lymphoïdes et les leucocytes à noyau polymorphe. Les stades d'évolution des leucocytes granuleux se trouvent surtout dans les tissus lymphoïdes (1).

#### Réalimentation après le jeûne.

##### Poussée régénératrice. — La pous-

sée régénératrice que l'on peut observer au printemps chez les Batraciens et les Reptiles, surtout chez les Batraciens urodèles, et qui dépend évidemment de la réalimentation, après la période hibernale, peut être obtenue dans des conditions expérimentales, en réalimentant les animaux après un jeûne rigoureux (2).

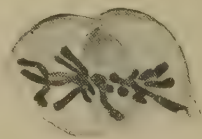


FIG. 663. — Protée. Coupe du foie. Mitose d'un jeune globule rouge contenu dans le sang d'une veinule porte. Mélange chromo-osmique. Safranine, vert lumière. 900 diam.

Des tritons crétés, capturés au printemps, sont abandonnés pendant deux ou trois mois à un jeûne complet. On les renourrit ensuite avec précautions avec des vers rouges (larves de chironomus). Vers le 40<sup>e</sup> ou 42<sup>e</sup> jour, on trouve dans le sang du cœur, et souvent en nombre considérable, de jeunes globules rouges sphériques dont beaucoup sont en voie de caryocinèse. La poussée régénératrice est absolument semblable à la poussée printanière ; mais elle est, en général, beaucoup plus intense et ne dure guère que quelques jours. On trouve dans la rate des mitoses de cellules lymphoïdes et d'érythroblastes.

Comme les cellules en voie de division sont nombreuses et que la figure nucléaire est volumineuse, le sang des animaux ainsi préparés est un objet particulièrement favorable à l'étude de la division cellulaire en général. Il se trouve de

(1) Chez beaucoup de lézards, il n'est pas difficile de reconnaître, dans le sang même, les différents stades de la formation des leucocytes à granulations basophiles. On peut observer des faits analogues, dans le sang de l'homme, au cours de certaines leucémies.

(2) JOLLY, S. de Biologie, 28 décembre 1901 ; *Archives d'An. microscopique*, VI, 1904.

plus que les chromosomies, par suite de leurs dimensions considérables et surtout par leur réfringence spéciale différente de celle du protoplasma environnant, se voient nettement à l'état vivant. Ces circonstances font du sang des animaux ainsi préparés un objet d'étude remarquable et exceptionnel pour l'étude de la division cellulaire à l'état vivant.

Il suffit de recueillir le sang du cœur de l'animal préparé et de l'examiner au microscope dans une chambre humide, à la température du laboratoire, pour observer des cellules sanguines vivantes en voie de multiplication. Les éléments qui se divisent sont des cellules sphériques presque incolores, à peine teintées par l'hémoglobine. Le protoplasma est homogène, légèrement vitreux dans quelques-unes, mais beaucoup moins réfringent que celui des leucocytes. Le noyau est énorme, sphérique, nettement visible. Ces jeunes globules rouges sont faciles à distinguer des hématies elliptiques, des leucocytes, des cellules fusiformes et des lymphocytes.

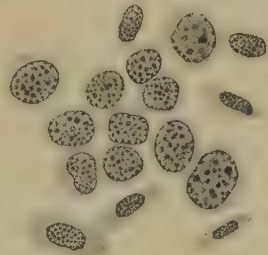


FIG. 664. — Sang de triton. Poussée régénératrice provoquée par la réalimentation après un jeûne rigoureux. Groupe d'érythroblastes. 350 diam.

Les figures nous dispenseront d'une description des phases de la mitose (1). Ces figures se superposent exactement à celles qu'on obtient sur les préparations

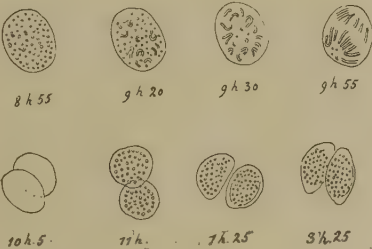


FIG. 665. — Sang de triton examiné sans réactifs. Poussée régénératrice après le jeûne. Phases successives de la mitose d'un érythroblaste suivies sur la cellule vivante à la température de 20° (Jolly, 1904).

fixées et colorées, ce qui montre que les agents fixateurs dont nous disposons peuvent nous donner une idée exacte de l'image nucléaire. Celle-ci, dans la cellule vivante, subit un perpétuel remaniement, et la distinction des phases est simplement destinée à faciliter les descriptions. Ces mouvements peuvent être enregistrés par la cinématographie et en multipliant la vitesse de projection, ils sont rendus particulièrement frappants (2).

A une température de 20°, la durée du phénomène est d'environ 2 h. 30, comprenant environ 60 minutes pour les phases de spirem et d'étoile, 15 minutes pour la phase d'ascension polaire-diaster, 10 minutes pour l'étranglement et 60 minutes

pour la reconstruction des noyaux-filles. Mais la vitesse du phénomène varie avec la température qui agit directement sur ces mouvements. A l'aide de platines chauffantes et réfrigérantes, on peut faire varier, dans des limites assez éten-

(1) Pour la description de ces phases, voir JOLLY, *S. de Biologie*, 29 novembre 1902 et *Archives d'An. micr.*, VI, 1904.

(2) COMANDON et JOLLY, *S. de Biologie*, 29 novembre 1913 et *J. de Phy. et de Path. gén.*, XVII, 1918. La figure achromatique n'est pas visible ici sur la cellule vivante. Sur les préparations fixées, elle peut être mise en évidence après fixation par les mélanges chromo-osmiques, contenant peu ou pas d'acide acétique, qu'on fait agir sur le sang frais, et par les colorations à l'hématoxyline au fer.

dues, la vitesse du phénomène. Pour les basses températures, on se sert d'une glacière spéciale, dans laquelle le microscope est plongé.

La durée des phases diminue avec l'élévation de la température jusqu'à un optimum de 30° et elle augmente avec l'abaissement de température jusqu'à 0° (1). Dans ces expériences, les variations de rapidité du phénomène ne dépendent pas seulement du passage brusque d'une température à une autre ; elles sont fonction du degré absolu de la température. Si le refroidissement a été très énergique, son effet peut se prolonger sous forme d'un certain degré de ralentissement, même lorsque la cellule a été réexposée à la température favorable ; c'est un simple retard de mise en marche après un effet paralysant.

La vitesse maxima est atteinte vers 30-32° (optimum). Entre 32 et 37° existe une zone dangereuse pour la vitalité de la cellule qui meurt ordinairement quand on dépasse 32°. La figure s'immobilise, les chromosomes deviennent assez vite plus réfringents, puis tendent lentement à se fusionner. Ces modifications sont caractéristiques ; elles permettent d'affirmer que la cellule est morte. Elles correspondent à la pycnose nucléaire, que nous avons déjà étudiée.



FIG. 666. — Sang de triton. Mitose d'un érythroblaste observée sur la cellule vivante dans une goutte de sang conservée depuis 15 jours *in vitro* (Jolly, 1904).

A + 2°, la durée de la division indirecte est considérable et présente des variations plus grandes qu'aux températures favorables. La division commencée à la température du laboratoire peut continuer jusqu'à — 2°. La cellule meurt le plus souvent quand on abaisse

la température au-dessous de — 5°. Parfois, cependant, cette température arrête la caryocinèse complètement, mais, même prolongée pendant plusieurs heures, elle ne tue pas la cellule, et n'empêche pas les phases de la division de se poursuivre, lorsqu'on replace la cellule à la température du laboratoire.

Ces divisions cellulaires peuvent être suivies dans la même préparation pendant 8, 10 et même 15 jours, à la température du laboratoire. Il s'agit bien là de cellules vivantes et en division effective, puisque rien n'est plus facile que de suivre, l'œil au microscope, les phases successives de leur multiplication (2).

**Influence de la température et de l'hydratation.** — La température n'agit pas seulement sur les phénomènes dynamiques de la multiplication cellulaire. Elle exerce aussi une influence activante ou déprimante sur le travail chimique considérable qu'effectue la cellule dans les stades préparatoires à la division. L'élévation de température favorise la poussée des divisions cellulaires.

Des tritons (*Tr. palmatus*), recueillis au moment du réveil printanier, mais non nourris, sont soumis pendant plusieurs jours à une température de 26°-28°.

(1) JOLLY, *Soc. de Biologie*, 6 décembre 1902 et 7 février 1903 ; *C. R. de l'Ac. des sciences*, 8 février 1904.

(2) JOLLY, *Soc. de Biologie*, 7 novembre 1903 et 24 décembre 1910.



Des lézards (*L. viridis*), conservés pendant l'hiver à la température du laboratoire, sont exposés à l'étuve à une température de 30° à 37°. Dans le sang de ces animaux chauffés, on voit apparaître de jeunes globules rouges et des cellules sanguines non hémoglobiques en mitose, comme dans la poussée printanière (1). Mais ces phénomènes sont toujours moins intenses que dans les expériences de réalimentation après le jeûne.

L'élévation de la température intervient donc dans la poussée

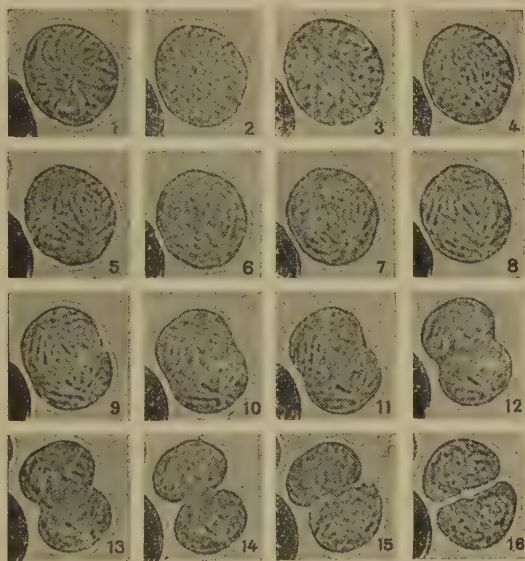


FIG. 667. — Sang frais de triton observé *in vitro* sans aucun réactif à une température d'environ 22°. Phases successives de la caryocinèse d'un même érythroblaste. Épreuves cinéphotographiques sans retouches.

1, stade d'étoile-mère ; — 2, 3, 4, contraction de la figure stellaire ; — 5, 6, 7, 8, mouvement d'ascension polaire des chromosomes ; — 9 à 14, diastole, étranglement du corps cellulaire ; — 15, séparation des cellules filles ; — 13, 14, 15, 16, reconstitution des noyaux-filles. 700 diam. Cinéphotographies sans retouches. D'après COMANDON et JOLLY, 1917.

printanière ; mais son influence est moindre que celle de la réalimentation.

Il faut tenir compte aussi d'un autre facteur qui agit dans le même sens que la chaleur, c'est l'hydratation. Elle intervient certainement chez les Batraciens, particulièrement dans les expériences de réalimentation après le jeûne (2). Elle agit aussi sur les phénomènes

(1) JOLLY, *S. de Biologie*, 21 novembre 1903. Dans ces conditions, les mitoses de cellules lymphoïdes augmentent dans la rate.

(2) Pendant le jeûne forcé expérimental, les animaux se tiennent immobiles sur les pierres qui émergent hors de l'eau ; ils maigrissent et ils se dessèchent. Lorsqu'on les

préparatoires à la division cellulaire : le noyau s'hydrate progressivement aux dépens du cytoplasme qui emprunte lui-même directement de l'eau au plasma sanguin (1).

**Hémorragie. Splénectomie. Poisons du sang.** — On peut provoquer la rénovation du sang chez les animaux à globules rouges nucléés, par la saignée. Chez les Batraciens, les Poissons et les Reptiles, l'expérience n'est pas toujours facile, et l'on est quelquefois

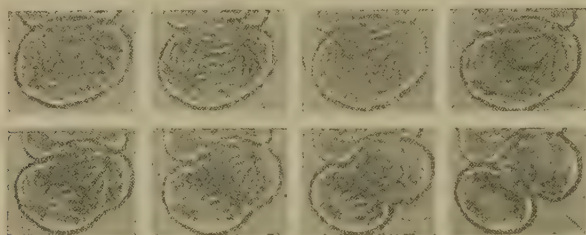


FIG. 668. — Sang frais de triton observé *in vitro* sans réactifs à une température d'environ 22°. Mitose d'un érythroblaste. De l'ascension polaire à la séparation des cellules-filles. 730 diam. Cinéphotographies sans retouches. D'après COMANDON et JOLLY, 1917.

obligé de pratiquer des délabrements qui enlèvent beaucoup de rigueur aux expériences (2). Il se produit le plus souvent un afflux de leucocytes en rapport avec le traumatisme et qui masque la régénération des globules rouges. Celle-ci se produit en général par l'afflux d'érythroblastes et de jeunes globules rouges sphériques, comme dans la poussée printanière. On a observé parfois l'afflux de cellules fusiformes (3). La régénération est très lente (4). Dans la rate, dans le tissu lymphoïde du rein, dans la moelle osseuse, on constate par-

renourrit, ils absorbent de l'eau qui, pénétrant dans les tissus, active les phénomènes intimes de la nutrition et l'hématopoïèse.

(1) On sait que la déshydratation suivie d'une hydratation, a permis d'expliquer beaucoup de faits remarquables de parthénogenèse artificielle. La déshydratation serait le *primum movens*, le phénomène d'appel qui provoque l'hydratation consécutive, celle-ci déterminant alors la division. Cf. les travaux de GIARD, R. DUBOIS, Y. DELAGE, BATAILLON, LOEB, etc.

(2) Section de la queue chez les Batraciens urodèles et les alevins de poissons (LAGUESSE); section de la cuisse chez les Anoures (VULPIAN, HAYEM); section des branchies chez les Poissons (BIZZOZERO et TORRE); ponction du cœur chez la grenouille (HUNERFAUTH), etc. Chez la grenouille, après avoir immobilisé l'animal par la ligature des pattes, et sectionné la peau de l'abdomen on peut ponctionner avec une pipette stérilisée la veine musculo-cutanée (Voir ch. 1).

(3) LAGUESSE, *S. de Biologie*, 14 juin 1890.

(4) HUNERFAUTH, *Virchow's Archiv*, LXXVI, 1879.

fois une augmentation des mitoses des cellules lymphoïdes et des érythroblastes (1).

Chez les Oiseaux, on n'a observé jusqu'ici rien qui ressemble à la poussée printanière des Batraciens (2). Par contre, on a, chez eux, souvent étudié la rénovation du sang par des hémorragies qu'il est facile de provoquer sur les veines axillaires (3). On peut faire apparaître ainsi parfois dans le sang, de jeunes globules rouges sphériques venus de la moelle osseuse. Mais celle-ci étant déjà à l'état normal, une moelle rouge lymphoïde abondante, les modifications histologiques qui indiquent sa suractivité fonctionnelle sont délicates à apprécier (4). C'est dans la moelle que s'accomplit entièrement l'évolution des hématies, de sorte que les formes jeunes sont exceptionnelles dans le sang (5).

On a essayé aussi d'influencer la rénovation sanguine en provoquant la suractivité fonctionnelle des autres tissus hématopoïétiques par l'ablation de la rate (6); mais le résultat de la splénectomie est très inconstant. Enfin, la rénovation a été étudiée à l'aide de poisons du sang. Chez des oiseaux intoxiqués par la pyridine, on a parfois obtenu, de cette façon, l'apparition, dans le sang, de jeunes globules rouges de forme ronde (7).

Chez les animaux à globules rouges nucléés, la rénovation des hématies se fait donc avant tout par la multiplication et l'évolution de cellules arrondies pauvres en hémoglobine, nées de cellules lymphoïdes indifférentes et capables de se transformer directement en hématies elliptiques. Un certain nombre d'hématies définitives elliptiques, celles du moins dont le noyau est encore volumineux, pa-

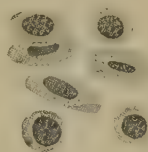


Fig. 669. — Sang d'oie en régénération. Jeunes hématies. 800 diam.

(1) BIZZOZERO et TORRE, *Archives italiennes de Biologie*, 1883. Lorsque le traumatisme n'a pas été trop brutal, la résistance des Batraciens à la saignée peut être très grande. Des grenouilles dont le sang a été presque entièrement remplacé par une solution salée isotonique peuvent vivre pendant des semaines. Voir OERTMANN, *Archiv f. ges. Phys.*, XV, 1877; — MORACZEWSKI, *Archiv f. ges. Phys.*, LXXVII, 1899.

(2) Il n'y a pas d'hibernants chez les Oiseaux. Toutefois, les variations périodiques de l'appareil sexuel sont énormes et il est fort possible qu'elles soient précédées ou accompagnées de modifications du sang et des tissus hématopoïétiques.

(3) LUZET, *S. de Biologie*, 30 mai 1891.

(4) Voir ch. XII.

(5) On ne voit pour ainsi dire jamais d'érythroblastes incolores ni de mitoses. LUZET, dans ses expériences sur les pigeons, constate, après la saignée, l'afflux de cellules fusiformes dans le sang,

(6) POUCHET, *J. de l'Anatomie*, XV, 1879; — DRZEWINA (Th. Sc. Paris, 1905), par la splénectomie, observe, chez la Roussette, une hyperplasie fonctionnelle du tissu lymphoïde de l'œsophage et chez la Salamandre terrestre, une hyperplasie fonctionnelle de la couche corticale lymphoïde du foie.

(7) MAZZONI, *Archives italiennes de Biologie*, XVI, 1891.

raissent capables de perdre leur strie bordante, de redevenir sphériques et de se multiplier. Chez les Vertébrés les plus inférieurs, et en particulier chez les Batraciens urodèles, ces phénomènes s'accomplissent en partie dans le sang auquel les tissus hémapoïétiques ne livrent souvent qu'une cellule lymphoïde peu différenciée. Chez les



FIG. 670.

FIG. 670. — Grenouille rousse mâle capturée le 25 mai. Coupe transversale de la rate, 16 diam.

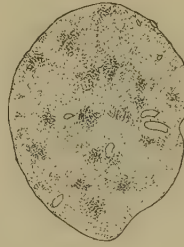


FIG. 671

FIG. 671. — Grenouille de même espèce, de même taille et de même sexe, capturée au même endroit avant le frai, le 11 mars. Coupe transversale de la rate. 16 diam.

plus développés de ces animaux, Anoures, Reptiles, et surtout chez les Oiseaux, ces phénomènes évolutifs s'accomplissent presque entièrement dans les tissus hématopoiétiques. Quant aux cellules fusiformes, leur rôle dans la régénération des hématies paraît probable, mais ne peut être encore considéré comme absolument démontré.

Chez les Batraciens et les Reptiles, le rythme saisonnier s'accom-

pagne de modifications des tissus hémapoïétiques que nous avons étudiées dans la moelle et dans le thymus. Le fait existe aussi pour la rate (1). On peut l'observer du reste, pour l'ensemble du tissu lymphoïde. Il est probable que le rythme saisonnier du tissu lymphoïde n'est pas seulement en rapport avec le renouvellement des cellules sanguines ; peut-être celui-ci, pendant l'involution hibernale, est-il utilisé par l'animal pour la préparation de ses produits sexuels.

### RÉNOVATION SANGUINE CHEZ LES MAMMIFÈRES

**Hibernation.** — Chez les Mammifères, l'étude de la rénovation est plus compliquée ; elle s'accomplit entièrement dans les tissus hématopoiétiques. Elle ne présente pas, en général, de rythme périodique. Cependant, quelques Mammifères s'engourdissent pendant l'hiver ; les mieux étudiés de ces hibernants de nos pays sont la marmotte,

(1) JOLLY, S. de Biologie, 31 juillet 1920. Cf. aussi MIESCHER-RÜSCH, *Archiv f. Anatomie*, 1881.



le hérisson, le loir, les chauve-souris. On observe un abaissement de température, considérable chez la marmotte, un ralentissement du cœur et de la respiration, une diminution très grande des échanges et une perte de poids qui se fait surtout aux dépens du tissu adipeux et de la glande hibernale. On peut supposer qu'après le réveil printanier, on pourra observer, chez ces animaux, une suractivité de la fonction hématopoiétique qui se manifeste par des modifications du sang et des organes hématopoiétiques. Mais les documents qui

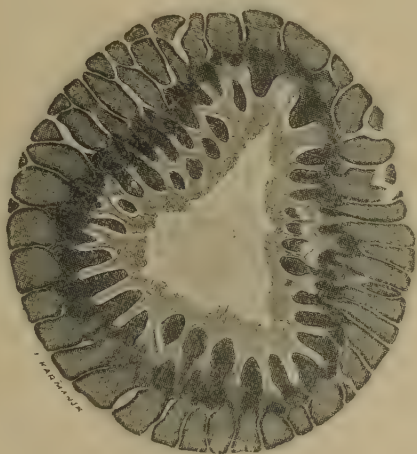


FIG. 672

FIG. 672. — Lapin témoin. Appendice. Coupe transversale. 7 diam.

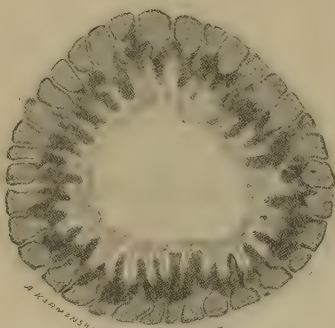


FIG. 673.

FIG. 673. — Lapin de la même portée, jeûneur. Coupe transversale de l'appendice. 7 diam.

existent sur ce sujet sont encore rares et incomplets ; ils concernent le plus souvent des animaux qui se sont engourdis ou réveillés en captivité.

Au début de l'hibernation, on a trouvé, en général, un nombre de globules rouges plus grand qu'à l'état de veille, ce qui s'explique par une perte d'eau et une concentration du sang en globules. Plus tard, le chiffre des globules rouges s'abaisse et on trouve à la fin de l'hibernation, des chiffres plus faibles qu'au début ; cet abaissement paraît dû à un certain degré d'anémie. La richesse du sang en hémoglobine varie parallèlement (1). La rate a été trouvée énorme,

(1) R. DUBOIS, *Physiologie comparée de la marmotte*, Paris, 1896 ; — ATHANASIU, *Hibernation in Dict. de Physiologie de Ch. Richet*. VIII, 1909. Le nombre des leucocytes varierait aussi et diminuerait d'après les recherches de CARLIER (*J. of An. u. Phys.*, 1893).

contenant beaucoup de pigment sanguin phagocyté, ce qui semble indiquer qu'il se fait une destruction d'hématies. La moelle des os

longs serait grasseuse pendant le sommeil hibernale ; elle deviendrait rouge après le réveil (1).

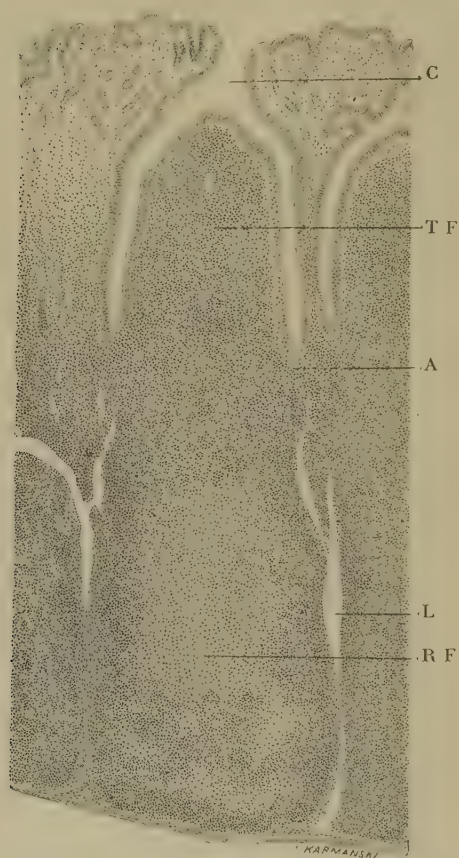


FIG. 674. — Lapin témoin. Coupe transversale de l'appendice à sa partie moyenne, intéressant un follicule lymphoïde suivant son grand axe.

C, calice ou antre du follicule ; — TF, tête du follicule ; — A, ailerons ; — L, sinus lymphatique ; — RF, renflement folliculaire. 50 diam.

#### Influence de l'inanition. —

L'influence de l'inanition a été mieux étudiée, mais cependant la réparation du sang après le jeûne, à la suite de la réalimentation, est encore mal connue. Comme nous l'avons déjà vu, au début de l'inanition absolue, le nombre des globules rouges augmente ainsi que l'hémoglobine. Cette augmentation est due à une concentration, les tissus étant obligés d'emprunter au plasma sanguin une partie de l'eau perdue par l'évaporation pulmonaire et cutanée et par les sécrétions. Le phénomène est naturellement atténué si on laisse boire les animaux. A la fin de la période d'inanition, le nombre des globules rouges diminue ; mais cette diminution, qui est alors l'indice d'une anémie véritable, est inconstante et ne se produit que si l'expérience a duré

assez de temps. Dans l'inanition aiguë complète, l'augmentation des hématies peut persister ou s'élever même jusqu'à la mort. Le nombre des leucocytes se maintient, en général, dans les limites physiologiques. On peut observer une leucocytose polynucléaire modérée. Chez le lapin, on a observé, au cours du jeûne, une diminution

(1) PAPPENHEIM, *Zeitschrift f. Klin. Medicin.*, XLIII, 1901.

du nombre des lymphocytes, et au moment de la réalimentation, une augmentation (1).

Lors de la réalimentation, le plasma se reconstitue et la concentration globulaire redevient normale. On peut observer alors une chute globulaire que la concentration avait masquée pendant le jeûne. Mais, en général, l'anémie est peu accentuée. Les phénomènes de régénération peuvent s'accompagner de l'apparition de globules rouges nucléés dans le sang circulant.

Les tissus hématopoïétiques sont fortement touchés par l'inanition. Le jeûne absolu et prolongé produit une atrophie du tissu lymphoïde qui se manifeste surtout sur les organes lympho-épithéliaux (thymus et bourse de Fabricius) (2), mais qui touche aussi la rate, les amygdales, l'appendice, la moelle osseuse et les ganglions (3). Ces expériences doivent être faites chez des mammifères et des oiseaux. L'atrophie s'apprécie par l'analyse histologique et par la diminution de poids des organes lymphoïdes évaluée à l'aide de témoins de la même portée et de la même couvée (4). Cette perte de poids, pour un jeûne complet de huit jours (5), causant une perte de poids d'environ 30 p. 100, est d'environ 40 à 60 p. 100 pour la rate, les ganglions, l'appendice, et de 60 à 80 p. 100 pour le



FIG. 675. — Lapin jeûneur. Coupe transversale de l'appendice à sa partie moyenne. Follicule coupé suivant son grand axe. Comparer avec la figure 674 dessinée au même grossissement.

TF, tête du follicule; — A, aileron; — L, sinus lymphatique; — RF, renflement folliculaire. 50 diam.

(1) KÄLLMARK, *Folia haematologica*, XI, 1911; — CRAMER, DREW et MOTTRAM (*The Lancet*, 1921) ont observé une diminution du nombre absolu des lymphocytes du sang dans l'avitaminose chez le rat et la souris.

(2) HAMMAR, *An. Anzeiger*, 1905; — JONSSON, *Archiv f. mikr. An.* 1909; — JOLLY et LEVIN, *S. de Biologie*, 1911 et 1912; — LEVIN, Th. Paris, 1912; — DESTIN, *Archives de Biologie*, 1913, 1920. Cf. aussi ch. xv.

(3) JOLLY, *Archives d'An. micr.* 1915 et *S. de Biologie*, 1911, 1912, 1920.

(4) Voir ch. xv. On choisit des animaux jeunes, non arrivés à la maturité sexuelle. On calcule le poids de thymus, de bourse de Fabricius, de rate par gramme d'animal, chez le témoin. En appliquant ces coefficients au poids primitif du jeûneur, on obtient approximativement le poids antérieur de l'organe lymphoïde; la différence entre ce poids et le poids obtenu à l'autopsie à la suite du jeûne donne la diminution en pour cent.

(5) En donnant de l'eau aux animaux.

thymus et la bourse de Fabricius. Des pertes de poids plus importantes encore peuvent être observées chez des animaux qui, grâce à un jeûne mitigé, ont survécu plus longtemps.

Au microscope, l'atrophie du tissu lymphoïde se manifeste surtout par la raréfaction des lymphocytes qui, dans les organes lympho-épithéliaux, laisse apparaître avec plus de netteté la charpente épithéliale, peu touchée directement, mais qui subit une involution secondaire que nous avons étudiée plus haut (1). Les organes lymphoïdes proprement dits (rate, ganglion, etc.) sont relativement moins touchés. Mais la lésion consiste aussi essentiellement dans la raréfaction des lymphocytes qui apparaît d'abord dans les cordons de la pulpe splénique et dans les cordons médullaires des ganglions (2).

Les figures de pycnose du noyau des lymphocytes ne sont pas rares. Les centres germinatifs subsistent longtemps, et bien que diminuées de nombre, les figures de mitose se rencontrent encore, même dans une phase avancée d'atrophie. Il est très rare qu'elles disparaissent complètement. C'est ce qui permet de penser que lors de la réalimentation après un jeûne rigoureux, le repeuplement des organes lymphoïdes en lymphocytes se fait surtout par la multiplication des cellules subsistantes. En deux ou trois semaines, l'organe est complètement régénéré. La moelle osseuse n'échappe pas à ces altérations; elles sont seulement plus difficiles parfois à apprécier, parce que la moelle est souvent une réserve adipeuse. Au début de l'inanition, cette graisse commence à disparaître et dans une moelle lympho-adipeuse comme celle des diaphyses du lapin, par exemple, la proportion de tissu lymphoïde paraît, au premier abord, plus grande; mais ce n'est qu'une apparence; le tissu lymphoïde est touché, la raréfaction des cellules lymphoïdes est seulement masquée par la disparition de la graisse (3). Les cellules adipeuses sont transformées en cellules conjonctives plongeant dans une substance fondamentale homogène, ce qui donne à la moelle une consistance gélatineuse. La raréfaction des cellules lymphoïdes atteint les leucocytes polynucléaires, les myélocytes granuleux, les mégacaryocytes, les lymphocytes et les foyers de globules rouges. La réparation se fait en deux ou trois semaines. Dans la moelle régénérée par la réalimentation, il n'est pas rare de trouver d'abondants foyers de glo-

(1) Voir ch. xv.

(2) V. ch. xiii et xiv.

(3) Voir ch. xii et JOLLY, *S. de Biologie*, 12 juin 1920. Les altérations de la moelle osseuse observées dans l'avitaminose expérimentale ont beaucoup d'analogie avec celles qu'on voit dans l'inanition (cf. HOLST UND FRÖLICH, *Zeitschrift f. Hygiene*, LXXII, 1912).



bules rouges nucléés ; on en trouve aussi dans la rate, particulièrement chez le cobaye. La réalimentation après le jeûne est donc un excitant de la fonction hématopoïétique. Ces phénomènes sont du même ordre que ceux que nous avons observés chez les Vertébrés inférieurs ; mais ici, ils se passent entièrement dans les tissus formateurs.

**Le tissu lymphoïde considéré comme un tissu de réserve. —**

Les destructions de leucocytes que l'on observe pendant le jeûne dans tout le tissu lymphoïde existent déjà à l'état normal. Dans la rate et dans la moelle surtout, on trouve les traces certaines de la destruction continuelle d'hématies et de leucocytes : pigment sanguin, noyaux nécrosés, libres ou phagocytés. Ces destructions sont faciles à comprendre lorsqu'elles concernent des éléments qui ont déjà servi et qui trouvent simplement leur fin dans un tissu apte à les transformer. Elles concernent aussi des reliquats de fabrication. On trouve enfin dans le tissu lymphoïde des cellules en destruction qui n'ont joué aucun rôle et qui n'ont pas quitté l'organe qui les a produites. Les tissus hématopoïétiques sont, en effet, capables de livrer rapidement à l'organisme de nombreux éléments : globules rouges après les hémorragies, leucocytes dans les suppurations aiguës. Ces tissus ont donc toujours en réserve de nombreuses cellules. Dans les conditions normales, beaucoup d'entre elles ne sont pas utilisées ; elles se détruisent avant d'avoir servi. Ces destructions nucléaires se voient non seulement dans la moelle, mais aussi dans les organes purement lymphoïdes et jusque dans les centres germinatifs.

Le renouvellement de ces cellules ne sert-il qu'à remettre au creuset les matériaux destinés à des divisions cellulaires ? Cela n'est pas certain, et les phénomènes d'atrophie considérable que l'on observe dans l'inanition laissent penser que le tissu lymphoïde n'est pas destiné seulement à régénérer les cellules sanguines.

La fragilité du noyau des lymphocytes est bien mise en évidence par l'action des radiations nouvelles qui les détruisent facilement. Ils paraissent surtout fragiles dans les organes lympho-épithéliaux dont la charpente est constituée surtout par du tissu épithélial et particulièrement dans le thymus et dans la bourse de Fabricius qui sont les organes lympho-épithéliaux les plus caractéristiques ; les lymphocytes semblent s'y détruire d'autant plus facilement qu'il s'agit là d'organes transitoires.

Une grande partie des matériaux provenant de la destruction du

tissu lymphoïde au cours de l'inanition passe dans la lymphe et dans le sang. Il est difficile de croire que l'animal soumis à un jeûne rigoureux ne les utilise pas. On doit penser au contraire que cette destruction lui sert à épargner d'autres organes auxquels un travail indispensable impose une fixité de poids et de constitution à peu près complète.

L'examen microscopique nous montre que le tissu lymphoïde est formé surtout de cellules à noyau bien développé et très pauvres en protoplasma. Les analyses chimiques y ont décélé une proportion considérable de nucléo-protéïdes, qui, pour le tissu lymphoïde peu chargé de graisse, comme celui du thymus, est de plus de 75 p. 100 (1).

On peut observer l'atrophie du thymus, de la rate et de la bourse de Fabricius dans l'avitaminose (2), mais le résultat de ces expériences est difficile à juger, parce que les animaux maigrissent. Or, même en l'absence des symptômes habituels à la carence, avec l'alimentation insuffisante, seule une perte de poids obtenue en deux ou trois semaines amène une diminution des organes lymphoïdes qui se fait sentir déjà lorsque l'organisme entier a perdu 10 à 20 p. 100 de son poids. La distinction de ce qui appartient à l'inanition et de ce qui appartient à l'avitaminose ne peut être faite encore avec précision. En tous cas, la raréfaction du tissu lymphoïde au cours du jeûne complet, dans l'alimentation insuffisante, dans l'avitaminose, paraît due au fait que l'organisme emprunte aux noyaux des lymphocytes une partie des matériaux constitutifs précieux qu'il utilise pour épargner d'autres organes (3).

D'autres faits parlent encore en faveur de cette manière de voir, en particulier l'involution saisonnière du thymus que l'on observe chez les Vertébrés inférieurs, et qui existe aussi, bien que moins accentuée, pour la rate et la moelle osseuse (4).

Pendant l'involution hibernale du tissu lymphoïde, chez ces animaux, ce tissu paraît être utilisé par l'animal pour la préparation de ses produits sexuels. Enfin, une alimentation riche en nucléine

(1) Cette réserve de nucléo-protéïdes, constituée par le tissu lymphoïde, peut paraître minime. Mais c'est là seulement une apparence. La participation du tissu lymphoïde à une perte totale de 30 p. 100 est de plus de 1 p. 100. Autrement dit, sur 30 grammes d'animal détruits le tissu lymphoïde représente plus de 0,30. De plus, il s'agit là de matériaux particulièrement précieux pour l'organisme.

(2) JOLLY, *S. de Biologie*, 31 juillet 1920 ; — PORTIER, *Bull. de la Soc. sc. d'Hygiène alimentaire*, VIII, 1920 ; — CRAMER, DREW et MOTTRAM, *Lancet*, 1921.

(3) JOLLY, Rapports de la commission des recherches scientifiques 1913 et *S. de Biologie* 31 juillet 1920.

(4) Voir ch. XII, XIV, XV.

retarde l'involution physiologique du thymus et cause l'hypertrophie de l'organe au cours de son développement (1).

Les relations du tissu lymphoïde avec le fonctionnement des glandes génitales sont bien connues pour le thymus (2) ; mais elles existent aussi, bien que d'une manière moins frappante, pour les autres organes lymphoïdes. Chez les Vertébrés supérieurs, l'involution physiologique du thymus débute à peu près au moment où apparaît la maturité sexuelle. Si chez les Oiseaux elle est le plus souvent retardée, c'est qu'un autre organe lympho-épithélial, très analogue au thymus par sa structure et son mode de développement, la bourse de Fabricius, involue au moment de la maturité sexuelle et retarde ainsi la disparition du thymus. Le grand développement du tissu lymphoïde chez les sujets jeunes pourrait être ainsi considéré comme en rapport avec les nécessités de la croissance et avec la préparation de la crise sexuelle (3).

D'après les faits que nous venons d'examiner, le tissu lymphoïde nous apparaît comme un tissu renfermant des réserves précieuses, d'une grande noblesse au point de vue de la constitution chimique, qu'il est capable d'accumuler, et auxquelles l'animal peut faire appel à certains moments. A côté des réserves de graisse, localisées surtout dans le tissu adipeux, des réserves d'hydrates de carbone représentées par le glycogène du foie et des muscles, l'organisme posséderait ainsi des réserves de matériaux nucléaires dont la localisation n'avait pas été déterminée exactement jusqu'ici. On se doutait de leur existence, mais on ne savait pas très bien où les placer. L'attention avait été attirée sur les leucocytes circulant. Mais, en dehors de faits particuliers (leucémie, résorption des exsudats purulents) (4), on ne trouve pas, dans les leucocytes migrants, de destructions justifiant cette manière de voir. On s'est donc reporté sur les organes riches en noyau, foie, pancréas. Mais d'une part,

(1) DUSTIN, *S. belge de Biologie*, 1919 et *Archives de Biologie*, 1920. Voir aussi ch. xv. Le maximum de la courbe du nombre des leucocytes dans le sang, chez le lapin, coïncide à peu près avec l'époque de la maturité sexuelle. Voir ch. vii et LINDBERG, *Folia hæmatologica*, IX, 1910.

(2) Voir ch. xv.

(3) D'après les recherches méthodiques de Hellman chez le lapin (Th., Upsala 1914), l'ensemble du tissu lymphoïde, après s'être accru jusqu'à 5 mois, subit ensuite une involution qui se place entre 5 et 12 mois. Le tissu lymphoïde du tube digestif subit un début d'involution à l'âge de 5 mois (âge correspondant à peu près à l'époque de la maturité sexuelle) et après une nouvelle poussée à l'âge de 7 mois, commence son involution définitive vers 10 mois. Ces faits ne peuvent être expliqués seulement par l'hématopoïèse. Pour les comprendre, il faut faire intervenir d'autres besoins que le renouvellement des cellules sanguines.

(4) Voir sur cette question et sur les sources de l'acide urique, LAMBLING, *Biochimie*, 3<sup>e</sup> éd., Paris, 1921.

une glande comme le pancréas contient 4 à 5 fois moins de substance nucléaire que le tissu lymphoïde. De plus, on imagine difficilement que l'organisme puisse faire appel impunément aux noyaux des cellules glandulaires, indispensables à leur fonctionnement. En fait, et malgré les modifications du volume nucléaire rapportées dans certains travaux, ces tissus ne présentent pas d'une manière évidente des phénomènes de destruction nucléaire pendant le jeûne, ni de multiplications pendant la période de réparation. Au contraire, ces phénomènes existent dans le tissu lymphoïde dont les noyaux, en grande majorité, ne servent pas à un travail cellulaire indispensable. Du point de vue histologique, ils sont tenus en réserve pour former, suivant les besoins, un leucocyte ou un globule rouge ; rien de plus facile pour l'organisme d'y faire appel sans nuire brutalement à une fonction nécessaire. Les multiplications des noyaux subsistants lui permettront d'accumuler de nouveau ces substances précieuses lorsque les conditions alimentaires seront re-devenues meilleures. La régénération d'un thymus involué par le jeûne est complètement obtenue en deux ou trois semaines. Le tissu lymphoïde nous apparaît ainsi, à la fois, comme une réserve de cellules sanguines et comme une réserve de constituants nucléaires.

En dehors des cellules lymphoïdes, il existe encore, dans le tissu conjonctif, des amas cellulaires d'origine mésenchymateuse, qui n'ont pas de rapports avec l'hématopoïèse et dont les relations avec la nutrition générale et avec la fabrication d'hormones spéciales a été démontrée. Ce sont les glandes interstitielles des glandes sexuelles, auxquelles on peut ajouter les glandes myométriales et déciduales (1). Les cellules de ces glandes conjonctives ont parfois beaucoup de ressemblance avec les cellules plasmatiques.

**Hémorragies.** — Nous ne reviendrons pas sur les modifications du sang qui suivent les hémorragies expérimentales, question que nous avons étudiée complètement à propos des anémies (2). Nous nous contenterons de résumer les notions que nous avons acquises sur le mode de régénération du sang chez les Mammifères après la saignée. La durée de cette réparation est proportionnelle à la grandeur de l'hémorragie. Le nombre des globules rouges se relève avant l'hémoglobine, d'où l'abaissement de la valeur globulaire pendant la première phase de la régénération. Celle-ci s'accomplit

(1) Voir ANGEL et BOUIN, J. de *Physiologie*, 1904 et 1911 et C. R. de l'Ass. des Anatomistes, Paris, 1911.

(2) Voir ch. xvi.



entièrement dans les tissus hémopoïétiques. L'organisme livre d'abord au sang les jeunes globules rouges, relativement pauvres en hémoglobine qu'il possède en réserve dans sa moelle osseuse. Il les livre à la circulation générale en même temps qu'il multiplie les globules rouges nucléés et les formes mères lymphoïdes. Il donne pendant quelque temps des éléments inachevés, pauvres en substance active, en attendant de pouvoir mettre en circulation des éléments exactement titrés.

Les nouveaux globules qui arrivent au sang pendant la réparation sont donc plus pauvres en pigment que les anciens. La moelle fabrique des globules, mais ne pouvant assez vite élaborer la quantité nécessaire de pigment respiratoire, elle le distribue sur un plus grand nombre de globules, augmentant ainsi les surfaces d'échange. Cette fragmentation de la substance active apparaît comme l'effort de l'organisme pour réaliser le plus rapidement possible l'équilibre primitif. La lenteur plus grande de la réparation de l'hémoglobine ne vient pas d'une insuffisance de fer par rapport aux besoins de l'organisme, mais de la lenteur même du travail chimique destiné à la fabriquer, travail plus compliqué que la multiplication et l'évolution de cellules déjà préparées. La multiplication cellulaire, ici comme chez les Vertébrés inférieurs, est donc à la base de la régénération du sang ; elle constitue le phénomène primitif, elle s'accomplit entièrement dans les tissus hématopoïétiques. Pendant que les globules nucléés nombreux que la moelle tient en réserve hâtent leur évolution, les formes jeunes de ces hématies se multiplient activement par mitose, d'où la présence de ces foyers d'hématies nucléées que l'on rencontre dans la moelle osseuse après les hémorragies. Ces phénomènes marchent si vite que dans le sang même, des globules rouges nucléés apparaissent à ce moment. Aux dépens des cellules lymphoïdes indifférentes, qui se multiplient elles aussi, se forment, par évolution, des globules rouges nucléés pauvres en hémoglobine (érythroblastes, mégaloïdoplastes) de taille assez grande, capables de multiplications successives et qui subissent l'évolution que nous connaissons et qui aboutit à la formation des hématies définitives. La multiplication par mitose se trouve donc aux différents stades de l'évolution ; elle s'arrête lorsque le noyau a pris l'aspect condensé qu'il présente dans les normoblastes et qui représente le stade avant-coureur de la nécrose et de la dissolution.

La cellule lymphoïde indifférente qui est à la base de cette évolution progressive est un lymphoblaste, au sens général. Ce lymphoblaste, stade de maturation peut provenir suivant les cas, d'un

lymphocyte ou d'une cellule conjonctive. Aussi pouvons-nous comprendre que dans certains cas, l'effort réparateur ne soit pas limité à la moelle osseuse. Très souvent, des foyers de globules rouges apparaissent dans la rate ; ils peuvent même exceptionnellement apparaître dans le tissu lymphoïde non différencié des ganglions, de l'intestin et même dans le tissu conjonctif. Mais ces faits, qui au point de vue théorique ont une grande importance, puisqu'ils nous montrent qu'il n'y a pas de différence absolue entre les divers tissus lymphoïdes, sont en somme exceptionnels, et c'est la moelle osseuse qui, à peu près seule, fait les frais de la réparation. L'apparition de globules rouge nucléés et de leucocytes polynucléaires plus nombreux, dans le sang au cours de la régénération, exprime l'effort de la moelle. Les globules rouges nucléés sont des cellules immatures, arrivées dans la circulation générale avant l'achèvement de leur évolution. Quant aux leucocytes polynucléaires, ils n'ont aucun rapport avec l'évolution des globules rouges. Ils sont aussi l'expression de l'effort médullaire, parce que l'excitation des tissus hématopoïétiques est rarement limitée à une série d'éléments. Si, à la suite des hémorragies, ce sont les foyers de globules rouges nucléés qui dominent dans la moelle, la multiplication cellulaire s'étend à toutes les cellules lymphoïdes, aux myéloblastes comme aux érythroblastes ; et la fabrication des leucocytes granuleux peut s'étendre à la rate et au tissu conjonctif.

De plus, il se produit, dans la circulation de la moelle, un appel qui entraîne un certain nombre de polynucléaires dont elle contient des réserves abondantes et toutes prêtes. La circulation balaie aussi les différents territoires capillaires et ramène dans le torrent circulatoire les leucocytes qui avaient pu s'y accumuler. Enfin, l'afflux de la lymphe permet de comprendre que dans certaines expériences, on observe une augmentation du chiffre absolu des lymphocytes.

#### MÉCANISME RÉGULATEUR DE LA COMPOSITION DU SANG

Après les hémorragies, la rénovation n'est pas limitée aux éléments cellulaires ; le plasma aussi doit être reconstitué. L'étude expérimentale des hémorragies montre la rapidité avec laquelle le sang tend à rétablir son équilibre normal. Il emprunte immédiatement à la lymphe et aux tissus l'eau qui lui est nécessaire et reconstitue son volume, comme le montre l'abaissement du nombre des globules rouges qui se produit après l'hémorragie. En même temps, le sang rétablit son état physique ; la concentration moléculaire du plasma

revient à la normale. Les phénomènes d'osmose et d'hydratation sont plus rapides que les phénomènes de multiplication cellulaire et que les synthèses chimiques. Si les albuminoïdes du plasma et le fibrinogène en particulier, se réparent avec une grande rapidité, l'hémoglobine ne retrouve son niveau normal qu'avec une grande lenteur.

La concentration moléculaire du plasma est rétablie presque instantanément ; c'est ce que montrent toutes les expériences. La tension osmotique du plasma et du sérum est en effet très peu influencée par l'hémorragie. La teneur de ces liquides en sels n'est guère changée. L'albumine totale, diminue fortement d'abord, comme les globules rouges, puis se reconstitue.

Pour rétablir le volume sanguin, l'organisme fait appel à la lymphe et aux liquides interstitiels. La plus grande partie de ceux-ci est représenté par la lymphe. La chute de pression produit un appel dans le système lymphatique.

Pour lutter contre la déperdition de volume, l'organisme ne fait pas seulement un appel de liquide, il économise aussi l'élimination d'eau en diminuant ses sécrétions.

Le pouvoir que possède le sang de rétablir promptement son volume primitif et son équilibre physico-chimique peut être constaté aussi dans les expériences inverses, lorsqu'on injecte dans les vaisseaux des solutions salines isotoniques, hypo- ou hypertoniques (1).

L'eau et les substances en excès s'éliminent par les urines ou s'accumulent dans le tissu conjonctif et les séreuses si la vitesse de pénétration est trop grande. La concentration moléculaire se rétablit très rapidement ; l'albumine du plasma, d'abord diluée, revient ensuite à la normale et le nombre des globules rouges ne reprend qu'en dernier lieu son niveau primitif. Quand il s'agit de solutions hypertoniques, la chute des globules rouges produite par la dilution du plasma est plus considérable qu'avec les solutions hypotoniques. Il est probable qu'il se produit un appel d'eau des tissus pour diluer le sang, trop

(1) DASTRE et LOYE, *Archives de Physiologie*, 1889 ; — HAMBURGER, *Archiv f. Phys.*, 1897, *Revue de médecine*, 1896 et *Osmotischer Druck und Ionenlehre*, Wiesbaden, 1902-1904 ; — COHNSTEIN, *Archiv f. d. ges. Phys.*, 1895 et 1896 ; — STARLING, *J. of Physiology*, 1895 ; — KÖPPE, *Archiv f. d. ges. Phys.*, 1897 ; — A. MAYER, Th. Paris, 1901 et *S. de Biologie*, 24 mars 1906 ; — NOLF, *Revue gén. des sciences*, 7 juillet 1901 ; — HALLION et CARRION, *Presse méd.*, 24 octobre 1900 ; — DASTRE, *Traité de physique de Chauveau*, Gariel, Marey ; — LÖPER, *J. de Physiologie*, 1903 et Th. Paris, 1903 ; — COHNSTEIN et ZUNTZ, *Plüger's Archiv*, XLII, 1888 ; — MARCANO, *J. de Physiologie*, 1899 ; — AMBARD, *Physiologie normale et path. des reins*, 2<sup>e</sup> éd., Paris, 1920 ; — WIDAL, BÉNARD et VAUCHER, *Semaine méd.*, 1911 ; — BOUSQUET, Th. Paris, 1899 ; — ACHARD et DEMANCHE, *Soc. de Biologie*, 11 mai 1907.

chargé de substance minérale; cet effet s'ajoute à celui de la solution injectée; l'effort des reins rétablit ensuite l'équilibre primitif.

On obtient les mêmes résultats avec les injections sous-cutanées. De pareils faits s'observent aussi chez l'homme à la suite de l'injection intraveineuse ou sous-cutanée de solutions isotoniques de chlorure de sodium, et aussi à la suite de l'ingestion de boissons abondantes. Le nombre des globules rouges diminue, comme le taux de l'albumine du plasma. Les variations de la concentration moléculaire sont au contraire très minimes. Si l'on fait ingérer à un individu une dose suffisante de chlorure de sodium, le chlorure passe dans le sang avec de l'eau; le sang est dilué; secondairement, l'eau et le chlorure sont éliminés par le rein; la concentration globulaire revient à la normale.

Le rétablissement de l'équilibre physico-chimique du sang se fait donc par un double mécanisme : afflux de liquide, élimination rénale. Ce sont également les reins qui éliminent du sang les substances solubles qui lui sont étrangères ou qui sont en excès. Le plus grand nombre sont éliminées très rapidement (glycérine, bleu de méthylène, ferrocyanure de potassium, etc.); d'autres persistent plus longtemps (alcool); la sécrétion biliaire, les sécrétions intestinales, la sudation, interviennent aussi pour aider l'effort des reins. Le rein n'est pas en effet la seule voie d'élimination; l'expérience a été faite bien souvent avec le ferrocyanure de potassium, facile à doser : le sel étranger se retrouve dans les matières fécales, dans le foie; les muscles, les glandes salivaires en contiennent des traces.

Les épanchements séreux, les œdèmes considérables produisent une augmentation du nombre des hématies due à une concentration du sang en globules. Au moment de la résorption de l'exsudat (1), le sang se trouve dilué; le nombre des globules rouges diminue et revient à la normale. A la dilution s'ajoute parfois une anémie véritable, qui pouvait exister, mais qui était masquée par la concentration globulaire. Les hypersécrétions produisent des effets analogues, mais l'équilibre est rapidement rétabli par la diminution de la sécrétion urinaire et par l'ingestion de boissons. Les polyuries médicamenteuses peuvent donner lieu aussi à une hyperglobulie apparente par concentration (2). La privation de boissons (surtout dans le cas de diabète insipide) produit le même effet et peut avoir

(1) Le phénomène est surtout visible lorsqu'elle est brusque.

(2) QUISERNE, Th. Paris, 1902.



aussi comme conséquence une élévation de la concentration moléculaire (1).

Dans tous les cas que nous venons d'étudier, qu'il s'agisse de concentration ou de dilution, le rétablissement de l'équilibre primitif est réglé par l'appel d'eau des tissus ou par le fonctionnement plus actif du rein. Le rein, en dehors de sa fonction principale qui est d'éliminer les déchets des combustions, joue donc un rôle très important dans l'équilibre physico-chimique du sang. Pour vérifier cette conclusion, on a cherché à supprimer expérimentalement la fonction du rein par la ligature des deux uretères ou des deux pédicules rénaux, ou par la néphrectomie.

Après la ligature du pédicule rénal, le nombre des globules rouges baisse et cette chute est due à une dilution du sang par rétention d'eau, à laquelle s'ajoute aussi un certain degré de destruction des hématies (2). Dans le plasma sanguin, le taux de chlorure de sodium reste à peu près fixe. Mais la concentration moléculaire tend à augmenter. La courbe de l'urée s'élève, celle de l'albumine totale s'abaisse comme celle des globules (3).

Chez l'animal dont l'élimination urinaire est supprimée par la ligature du pédicule rénal, les injections salines intraveineuses hypertoniques produisent d'abord une élévation de la concentration moléculaire, puis une dilution du sang, comme chez l'animal normal par appel d'eau des tissus; cette dilution se manifeste par une diminution du nombre des globules rouges. L'équilibre se rétablit en quelques heures presque aussi rapidement que si le rein était perméable, grâce à des voies de suppléance: l'eau en excès est éliminée par les sécrétions, la sueur, les liquides intestinaux, l'évaporation pulmonaire. Si ces voies de suppléance ne suffisent pas, une partie de l'eau en excès peut passer dans les cavités séreuses et dans le tissu conjonctif.

On observe chez l'homme des faits analogues dans les cas d'anurie par compression ou obstruction des uretères, et même dans les néphrites; mais, dans ce dernier cas surtout, les faits sont beaucoup plus compliqués.

Les recherches de *Widal* ont montré l'influence du chlorure de sodium sur la rétention de l'eau dans l'organisme (4). L'excès de sel

(1) A. MAYER, Th. Paris, 1901.

(2) LECÈNE et RIBADEAU-DUMAS, *S. de Biologie*, 10 janvier 1903.

(3) LÖEPER, *J. de Physiologie*, 1903 et Th. Paris, 1903; — ACHARD et LÖEPER, *Archives de méd. exp.*, XV, 1903.

(4) WIDAL et JAVAL, *la Cure de déchloruration*, 2<sup>e</sup> éd., Paris, 1913. Le tissu conjonctif contient environ 0,3-0,4 p. 100 de chlorures, les muscles 0,1 p. 100 et le sang 4,5 à 4,7 p. 1000. Voir LAMBLING, *Biochimie*.

introduit par l'alimentation est à l'état normal éliminé avec une quantité d'eau telle que la tension osmotique du sang et des humeurs reste dans un équilibre physiologique. Lorsque le rein fonctionne mal, l'introduction de sel en excès provoque des œdèmes étendus qui disparaissent par un régime déchloruré.

Avant que les œdèmes ne deviennent apparents à la périphérie, la rétention des chlorures a déjà amené une rétention d'eau dans le sang et dans les tissus (prœdème de *Widal*). On peut s'en apercevoir en pesant le malade. On peut, de façon plus précise, mettre en évidence cette rétention d'eau dans le sang, cette *hydrémie*, en recourant à la *réfractométrie*. Celle-ci n'est qu'un moyen simple et rapide de doser les albumines du sérum sanguin. La rétention d'eau produit une dilution du sérum, d'où la diminution de la proportion d'albumine et l'abaissement de l'indice réfractométrique. Cette méthode donne naturellement des résultats plus précis que la numération globulaire, puisque dans la numération deux facteurs entrent en jeu, d'une part, les changements de rapport du plasma aux globules, d'autre part l'anémie vraie, qui existe fréquemment dans les néphrites azotémiques (1).

Dans ces échanges d'eau qui interviennent dans la régulation de l'équilibre du sang, les phénomènes osmotiques occupent le premier rang; ils ne sont pourtant pas les seuls. Il faut faire intervenir aussi une action cellulaire, protoplasmique, celle de la cellule glandulaire et de la cellule endothéliale, et il faut tenir compte des phénomènes d'hydratation cellulaire. Dans les tissus, des échanges d'eau se font entre les cellules et le plasma interstitiel environnant. L'imbibition, les phénomènes d'adsorption, de capillarité, la viscosité des liquides (2), la fixation d'eau sur certaines substances constitutives du protoplasma jouent certainement un rôle (3).

Ce qui ressort de toutes ces constatations, c'est la facilité avec laquelle le sang rétablit son équilibre: équilibre osmotique, physique d'abord, équilibre de composition chimique et de composition cellulaire ensuite. Les modifications produites par l'ingestion d'eau et d'aliments, par les injections salines concentrées ne sont que momentanées. Il en est tout autrement quand le rein ne fonctionne pas. La rétention chlorurée entraîne alors parallèlement une rétention de l'eau dans les tissus. Cette rétention pourra, dans d'autres cas, être le fait, non plus d'une lésion rénale, mais de troubles circulatoires.

(1) Sur l'hydrémie et la réfractométrie, voyez WIDAL, BÉNARD et VAUCHER, *Semaine médicale*, 1<sup>er</sup> février 1911.

(2) A. Mayer, *S. de Biologie*, 21 décembre 1901.

(3) Voir ch. IX. Cf. aussi ACHARD, *J. méd. fr.*, 1914; — LAGUESSE, *J. de Phys.*, 1921.

**RELATIONS DU SANG AVEC LE MILIEU INTÉRIEUR ET LE MILIEU EXTÉRIEUR. — CONDITIONS ANATOMIQUES DES ÉCHANGES ENTRE LE SANG, LE MILIEU EXTÉRIEUR ET LES TISSUS.**

Les faits que nous venons d'étudier nous montrent l'importance des échanges entre le sang et les liquides interstitiels. Le plus important d'entre eux est la lymphe qui amène au sang de nouvelles cellules et lui conduit aussi une partie de ses matériaux constitutifs. L'origine des éléments figurés du sang se trouve dans les tissus hématopoiétiques; mais l'origine des matériaux constitutifs du plasma se trouve avant tout dans les aliments; ils lui sont apportés surtout par les capillaires des villosités et par les chylifères. Il faut y ajouter l'ensemble de toutes les sécrétions qui, dans les glandes à sécrétion externe aussi bien que dans les glandes à sécrétion interne, renouvellent le sang et le modifient sans cesse.

Nous devons donc maintenant examiner, au point de vue anatomique, comment le sang se met en rapport avec les tissus et avec le milieu extérieur.

**Apparition du système vasculaire. Le système vasculaire chez les Invertébrés.** — Chez les Vertébrés, le système vasculaire est complètement clos. Du moins, l'étude microscopique de la circulation dans les membranes vivantes, l'étude des tissus à l'aide des masses colorées, etc., nous montrent partout un système fermé. On ne voit pas de pores, de stomates, et les cellules ne traversent la paroi vasculaire que grâce à la faculté qu'ont les leucocytes de passer à travers les interstices cellulaires par leurs mouvements propres; les globules rouges, inertes, suivent ces voies préformées. Il convient cependant de faire quelques réserves que nous avons déjà indiquées en passant: au niveau des tissus hématopoiétiques, la paroi vasculaire semble, dans certains cas, présenter des solutions de continuité. Nous avons observé le fait dans la rate où il s'agit, chez divers animaux et chez l'homme, d'une disposition fixe. Il est bien probable qu'en d'autres points se trouvent des solutions de continuité moins régulières, au niveau desquelles les cellules lymphoïdes ne sont séparées du sang circulant par aucune paroi vasculaire, et ceci, grâce à la parenté étroite qui existe entre la cellule conjonctive endothéliale et la cellule lymphoïde. Le fait est visible au cours du développement. Cette disposition persiste-t-elle dans l'organisme adulte, ailleurs que dans la rate? C'est là un point qui n'est pas encore éclairci.

En tous cas, on la rencontre, à l'état pathologique, par exemple, dans certaines variétés de sarcomes où les petits vaisseaux n'ont pas de paroi propre et dans lesquelles le sang se trouve au contact direct des cellules conjonctives néoplasiques.

La continuité des cavités vasculaires sanguines avec les espaces interstitiels et avec la cavité générale se voit au contraire chez un grand nombre d'Invertébrés. Le système vasculaire est en effet une acquisition secondaire, qui s'est perfectionnée graduellement. Avant d'être renfermé dans des cavités tubulées, le sang a d'abord été représenté simplement par la partie liquide et mobile du mésenchyme, se confondant avec les liquides interstitiels. Chez les Vertébrés les plus inférieurs, à certains stades du développement embryonnaire, le sang circule à la surface du vitellus dans des lacunes qui ne sont limitées par un endothélium que secondairement. Chez beaucoup d'Invertébrés, le système vasculaire ne paraît en grande partie représenté que par des lacunes du tissu conjonctif interstitiel.

On ne peut pas parler de sang chez les Protozoaires, car le sang est, essentiellement, un liquide interstitiel différencié. On pourrait toutefois se demander si un liquide intérieur, intra-cellulaire, différencié, intervenant comme véhicule dans les échanges, n'existe pas dans les plus compliqués de ces animaux. Mais le liquide contenu dans les vacuoles ou vésicules contractiles des Infusoires est plutôt un liquide d'excrétion, renfermant surtout les résidus des échanges.

C'est seulement chez les animaux pluricellulaires, chez les Métazoaires, qu'apparaît un véritable liquide nutritif différencié (1). Chez les plus primitifs d'entre eux, chez les Cœlentérés, chez les Actinies par exemple, le système vasculaire est confondu avec la cavité digestive. Cette cavité digestive centrale ne possède qu'un orifice qui sert à la fois à l'introduction des aliments et à l'expulsion des déchets. Elle se continue directement avec un système de loges ou de diverticules plus ou moins compliqués qui se poursuivent sous forme de canaux jusque dans l'intérieur des tentacules (2). Ce système gastro-vasculaire renferme un fluide nourricier formé par de l'eau de mer mélangée aux sécrétions cellulaires, aux matériaux alimentaires, aux résidus et aux produits excrémentitiels éliminés par les tissus. Tout est confondu. Il n'y a ni véritable tube digestif, ni vaisseaux sanguins, ni cavité viscérale. C'est plus tard seulement, chez des animaux plus perfectionnés, qu'un système vasculaire distinct, renfermant un liquide spécial s'est

(1) Entre les *Protozoaires*, animaux unicellulaires et les *Métazoaires* dont les plus simples sont les *Cœlentérés* munis d'une cavité gastro-vasculaire, on peut placer les *Mésozoaires*, animaux formés par l'agrégation de plusieurs cellules en un bloc compact. Ce groupe a été proposé par ED. VAN BENEDEN en 1876, à propos des Dicyémides parasites du rein des Céphalopodes, formés de cellules ectodermiques à cils vibratiles entourant une énorme cellule centrale. Chez ces animaux, donc les espèces sont peu nombreuses, le liquide interstitiel est représenté par les ciments et fluides intercellulaires, plus ou moins modifiés par l'eau de mer environnante. Cette considération n'est pas sans intérêt au point de vue de l'origine du plasma sanguin chez les Métazoaires.

(2) Loges gastro-vasculaires des Anthozoaires, poches vasculaires et canaux radiaires des Polypes médusaires et des méduses, etc.



formé. En considérant la cavité gastro-vasculaire des Coelentérés, on comprend qu'on ait pu dire que le plasma sanguin des animaux plus élevés et même des Vertébrés, n'a été, à l'origine, que de l'eau de mer modifiée par l'action des tissus (1). Entre l'ectoderme tégumentaire et l'endoderme qui revêt la cavité gastro-vasculaire existe cependant un mésoderme. Il est particulièrement développé chez les Spongiaires dont la cavité gastro-vasculaire présente une disposition plus compliquée, souvent réticulée, avec des ouvertures multiples. Dans la paroi de ces canaux, entre les deux feuilletts primordiaux, on observe un tissu où les cellules mésenchymateuses fixes, fusiformes et étoilées, et des cellules rondes, libres, amiboïdes, se trouvent plongées dans une substance assez fluide (mésoglye ou collenchyme). Ces cellules mésodermiques libres, dont certaines contiennent des sphérules colorables par les couleurs nucléaires ou par les couleurs plasmatiques, correspondent aux cellules mésenchymateuses libres des Vertébrés (2).

Chez les Echinodermes, le tube digestif et le système vasculaire sont complètement séparés. Le tube digestif, libre, est plongé dans une cavité générale qui représente un diverticule de l'intestin primitif. Elle est cloisonnée par des mésos qui relient le tube digestif à la paroi du corps. Le liquide qu'elle contient (liquide coelomique ou périviscéral) renferme des leucocytes hyalins ou granuleux (3), et même chez certaines espèces, des hématies chargées d'hémoglobine (4). Cette cavité générale communique avec plusieurs systèmes vasculaires dont le mieux connu est le système aquifère qui paraît avoir surtout un rôle de locomotion, et qui est en relation avec l'eau de mer, dont il se rapproche beaucoup par sa composition (5). Le sang est représenté chez les Echinodermes par un liquide incolore, renfermant des leucocytes et parfois des hématies, contenu, dans sa plus grande partie, dans la cavité générale du corps. Ce sang ou liquide périviscéral communique avec le liquide ambulacraire (liquide du système aquifère) par de fines membranes, et par lui et par les vaisseaux absorbants intestinaux, indirectement avec l'eau de mer. Son plasma est donc formé par de l'eau de mer modifiée.

La séparation du système digestif et du système vasculaire est encore plus complète chez les Vers qui possèdent souvent un système vasculaire fermé muni de

(1) L'idée de l'origine marine du milieu intérieur et du sang a été exposée par MALASSEZ dans un cours fait au Collège de France en 1886 et résumée dans le *Journal de micrographie*. Elle a été reprise plus tard par QUINTON, *L'Eau de mer milieu organique*, Paris, 1904.

(2) Elles ont cependant un pouvoir de différenciation beaucoup plus accusé. Le mésenchyme des Spongiaires contient aussi des cellules sexuelles, des éléments squelettiques, des cellules contractiles, etc. Voir COTTE, *Bull. Sc. de la France et de la Belgique*, 1904; — KOLMANN, *Th. sc.*, Paris, 1908., et les travaux de F. E. SCHULZE, *Zeitschrift f. wiss. Zoologie*, 1875 à 1880.

(3) Voir surtout: CUÉNOT, *Archives de Zool. exp.*, 1891 et 1901. *Archives de Biologie* XI, 1891, *Archives d'An. micr.* 1897; — GEDDES, *Archives Zool. exp.*, 1880; — PROUHO, *Arch. zool. exp.*, 1887; — HEROUARD, *Archiv. Zool. exp.*, 1889; — KOLLMANN, *l. c.*

(4) *Tochostoma*, *Holothuria*, *Cucumaria*, *Thyone*, etc. Chez certaines Ophiurides, on aurait observé des hématies sans noyau.

(5) Au niveau la plaque madréporique, chez les Oursins et les Astéries, au niveau des enfonçoirs vibratiles chez les Crinoïdes. Ces orifices ont été considérés comme de simples pertuis. D'après les expériences de VICTOR HENRI et LALOU (*S. de Biologie*, 31 octobre 1903), la communication du liquide viscéral avec l'eau de mer ne se ferait qu'à travers des membranes semi-perméables. Le liquide ambulacraire pas plus que le liquide sanguin périviscéral n'a exactement la même composition saline que l'eau de mer.

segments contractiles. Mais chez un très grand nombre d'entre eux, le système circulatoire n'existe pas ; la vie parasitaire a été la cause de sa disparition, comme de la disparition ou de la dégradation du tube digestif (1). Vivant dans le chyme d'animaux plus élevés, ils se nourrissent par leurs téguments qui absorbent par osmose un suc alimentaire tout préparé.

Chez les Annélides, le système vasculaire est en général bien représenté ; il est distinct et nettement individualisé. Ce système vasculaire n'est pas dû originellement à la séparation de diverticules de la cavité digestive ; il n'a aucun rapport avec le système gastro-vasculaire des Coelentérés. Entre ces derniers et les Annélides, il y a à ce sujet une énorme lacune. L'endoderme ne prend en effet aucune part à la formation du système vasculaire qui est une acquisition nouvelle et qui est formé aux dépens du mésoderme (2). Il contient un liquide sanguin dont la composition est distincte de celle du liquide contenu dans la cavité générale. Chez les Hirudinés, ces vaisseaux sanguins sont contenus dans des sinus, espaces canaliculés qui représentent des restes de la cavité générale atrophiée (3). Chez certains Hirudinés cependant, l'appareil circulatoire communique avec les sinus coelomiques, soit directement, soit par l'intermédiaire des espaces interstitiels. Dans ce cas, c'est un même liquide qui circule dans les vaisseaux, les sinus et les espaces interstitiels. Ce liquide souvent incolore et contenant seulement des amibocytes, est parfois coloré par de l'hémoglobine (4).

On trouve dans le tissu conjonctif des Hirudinés des espaces vasculaires particuliers ou sinus limités par une paroi propre à la surface interne de laquelle s'appliquent de grandes cellules épithélioïdes qui font saillie dans la lumière de ces canaux. Ce sont les tubes « bothryoïdes » (en grappe) dont la nature est peu connue et dont les cellules paraissent avoir une fonction d'absorption ou d'excrétion. Ces tubes sont en rapport avec les sinus ou canaux coelomiques.

Chez les Oligochètes, chez le lombric, l'appareil vasculaire, très développé, paraît complet et fermé. Il est formé de vaisseaux principaux longitudinaux unis par des anastomoses transversales embrassant le tube digestif. Dans la région antérieure du corps, ces branches anastomotiques sont contractiles et forment, de chaque côté, cinq ou six « cœurs » rudimentaires. Cet appareil vasculaire renferme un sang rouge, dans lequel l'hémoglobine est dissoute dans le plasma et qui contient un petit nombre de leucocytes de petite taille doués de mouve-

(1) Les Cestodes, Trématodes, Turbellariés, Nématodes, Rotifères, ne possèdent pas de système circulatoire. Le liquide nourricier pénètre soit à travers les téguments, soit par l'intermédiaire d'un tube digestif lorsqu'il existe dans l'intérieur du corps. La cavité générale, lorsqu'elle existe, renferme un liquide clair, qui peut contenir des éléments cellulaires. Cf. M. PRENANT, *Archives de Morphologie*, 1922.

(2) D'après les vues théoriques exprimées par A. LANG, le premier rudiment du système vasculaire des Annélides serait constitué par un espace compris entre la paroi intestinale et la paroi coelomique. De ce sinus fissuraire périintestinal se sépareraient d'abord les deux vaisseaux médians, ventral et dorsal, qui représenteraient les restes du sinus sanguin périintestinal primitif. A. LANG, *Jenaische Zeitschrift*, 1904 ; — K. FUCHS, *Jenaische Zeitschrift*, 1907 et DE BEAUCHAMP, *Bull. sc. de la France et de la Belgique*, XLV, 1911.

(3) Voir BOURNE, *Quart. J. of. micr. Science*, XXIV, 1884 ; — PERRIER, *Traité de Zoologie*, IV, 1897. Chez certaines espèces (*Glossosiphonia*), le sinus ventral, contenant la chaîne nerveuse, le vaisseau ventral et la glande sexuelle, est encore en communication avec l'extérieur par les néphridies.

(4) GUÉNOT, *Archives d'An. micr.*, 1897.

ments amiboïdes (1). La cavité générale du corps, bien distincte du système vasculaire, et qui communique avec l'extérieur par les néphridies et les pores dorsaux, contient un liquide incolore renfermant des leucocytes hyalins et des leucocytes à granulations éosinophiles (2).

Bien qu'il manque complètement chez certaines espèces, ce qui représente évidemment une régression, le système circulatoire est encore mieux développé chez les Polychètes qui représentent des Annélides marins très perfectionnés. Il existe un vaisseau ventral principal et un vaisseau dorsal dont la portion antérieure, chez certains Polychètes branchifères (*Terebella*) se développe, devient contractile et envoie le sang dans les branchies. A ces vaisseaux s'ajoutent des branches qui s'enfoncent dans les téguments et dans la paroi de l'intestin. Les origines de ces vaisseaux sont mal connues; il en est de même de leurs communications avec la cavité générale, communications qui semblent cependant exister chez un certain nombre d'espèces.

Le sang contenu dans les vaisseaux des Polychètes est parfois incolore, sans éléments figurés, ou, chez d'autres espèces, coloré en vert par un pigment spécial, peut-être respiratoire. Mais chez la plupart d'entre eux, il est rouge, coloré par de l'hémoglobine dissoute dans le plasma, et il contient des leucocytes incolores.

Dans le liquide coelomique, qui, au point de vue de la nutrition de ces animaux, paraît avoir une grande importance, on trouve des leucocytes hyalins et granuleux et chez un certain nombre d'espèces (3), de véritables hématies nucléées, discoïdes, colorés par de l'hémoglobine ou un pigment très voisin et mélangées, comme chez les Oligochètes, à des cellules du revêtement péritonéal, à des produits génitaux et à des parasites. De pareilles hématies nucléées, et même des hématies sans noyau s'observent aussi dans le liquide coelomique de nombreuses espèces de Géphyriens (4).

Quant aux rapports anatomiques du système vasculaire avec la cavité coelomique et avec les tissus, ils sont mal connus (5). Si, chez les Annélides, le système circulatoire paraît en général clos, il n'en est plus de même chez les Arthropodes. Chez beaucoup d'entre eux, l'apparition de mouvements plus vifs a nécessité un appareil respiratoire plus compliqué représenté chez les Arthropodes aquatiques par des branchies et chez les Arthropodes terrestres, par des trachées et des poches

(1) La couleur rouge du sang des Lumbricides ne représente pas un fait général chez les Oligochètes; chez beaucoup d'entre eux il est incolore ou jaunâtre. Le sang rouge du lombric donne au spectroscope les raies de l'hémoglobine et on peut obtenir avec lui des cristaux d'hémine caractéristiques (voir ch. iv).

(2) Les leucocytes hyalins peuvent présenter des mitoses (voir ch. v). A côté de ces amibocytes, on rencontre, chez certaines espèces, des cellules contenant de gros granules d'apparence grasseuse, non colorables par l'acide osmique, qui donne parfois au liquide coelomique un aspect lactescent. Elles ont été décrites sous le nom d'*éléocytes*. Voir CUÉNOT, *Archives de Zool. exp.*, 1891. *Archives de Biologie*, 1898; — ROSA, *Archives italiennes de Biologie*, XXV, 1896; — HOLLANDE, *Archives d'An. micr.*, XVI, 1914; — BENHAM, *Quart. J. micr. Sc.*, 1901; — BEDDARD, *Quart. J. micr. S.*, 1890. Sur le système circulatoire, voir aussi COMBAULT, *J. de l'Anatomie*, XLV, 1909.

(3) *Glycera*, *Goniada*, *Terebella*, *Polycirrus*. Voir CUÉNOT, *Archives d'An. micr.*, 1897; — GOODRICH, *Quart. J. micr. Sc.*, 1898 et 1900; — KOLLMANN *Th. sc. Paris*, 1908. Voir ch. II.

(4) *Thalassema*, *Hamingia*, *Phoronis*, *Sipunculus*, *Phascolosoma*, etc. Voir ch. II. Voir LADREY, *Archiv. Zool. exp.*, 1905.

(5) La paroi des vaisseaux sanguins des Annélides est formée par une cuticule en dehors de laquelle sont appliquées des cellules, dont les limites peuvent être imprégnées par l'argent, mais sur la nature desquelles en discute encore. (Voir BERGH, *An. Hefte*, XIV, 1900). Dans les capillaires, l'endothélium semble manquer complètement.



pulmonaires. Le développement considérable des trachées aériennes chez les Insectes s'accompagne d'une réduction de l'appareil circulatoire; le sang n'a plus guère de fonction respiratoire, car l'air pénètre directement jusque dans l'intimité des tissus (1). Le sang est surtout un fluide nourricier circulant.

Aussi, chez les Insectes, l'appareil circulatoire est-il réduit au vaisseau dorsal tandis qu'il est beaucoup mieux développé chez la plupart des Crustacés. Chez les uns et les autres, cet appareil n'est pas fermé et il communique largement avec les lacunes interstitielles. Chez les Insectes, le vaisseau dorsal contractile ou cœur est formé de segments ou ventriculites qui communiquent entre eux par des replis valvulés et avec le sinus péricardique par des orifices latéraux ou ostioles qui permettent l'entrée du sang dans le cœur et non sa sortie. Les contractions du cœur se propagent d'arrière en avant, et lancent le sang dans l'aorte. Au moment de la diastole, les ostioles laissent pénétrer le sang du sinus péricardique dans le cœur. Le sang de l'aorte se répand dans la cavité périviscérale puis regagne le sinus péricardique à travers des perforations. Cette disposition fondamentale qu'on rencontre avec des variantes, des complications ou des rétrogradations chez les Myriapodes, les Arachnides, les Scorpionides, se voit aussi chez les Crustacés. Mais le système artériel est chez eux en général beaucoup plus développé (2). Le sang, après avoir parcouru les ramifications des artères ophtalmiques, antennaires, hépatiques et de l'aorte postérieure arrive dans des lacunes et dans de larges sinus interviscéraux, puis pénètre dans l'espace péricardique et revient au cœur. Ces sinus ne paraissent pas tapissés d'un endothélium continu (3). Le liquide interstitiel et le sang contenu dans le cœur et les vaisseaux ne forment ainsi qu'un même liquide. Il est, chez beaucoup de Crustacés, incolore, bleuit seulement à l'air à cause de la présence de l'hémocyane; chez quelques-uns il est coloré en rose par de l'hémoglobine dissoute dans le plasma. Chez tous il contient des leucocytes mobiles, et pas d'hématies (4). Ces leucocytes sont renouvelés par des organes lymphoïdes mésenchymateux qui commencent à être aujourd'hui bien connus (5).

Chez les Insectes, le sang parfois incolore, est plus souvent coloré et d'une manière très variable, en jaune, en brun, vert, rouge, rosé, etc. Cette coloration change ordinairement à l'air et elle devient plus foncée. Malgré ces changements de teinte qui sont la conséquence de phénomènes d'oxydation, ces pigments sanguins ne

(1) Dans les muscles de certains insectes, les dernières ramifications des trachées arrivent au contact des fibrilles musculaires. Voir ATHANASIU et DRAGOIU, *R. B. de Bucarest*, 20 novembre 1913, *Archives d'An. micr.*, 1915 et HOLMGREN, *Archiv f. mikr. Anatomie*, LXXI, 1908. Pour la terminaison des trachées dans le protoplasma cellulaire, voir PRENANT, *Archives d'An. micr.*, III, 1900.

(2) Beaucoup de Crustacés inférieurs, particulièrement les espèces parasites, n'ont pas d'appareil circulatoire différencié.

(3) Voir BERGH, *An. Hefte*, XIX, 1902; — DUBOSCQ, *Archives de Zool. exp.*, VI, 1898; — SCHNEIDER, *Lehrbuch der vergleichenden Histologie*, Iéna, 1902. Chez les Arthropodes, le cœur ou le vaisseau dorsal ne possède pas d'endothélium. Sa paroi est formée de cellules musculaires; elle est revêtue en dedans d'une mince membrane et en dehors d'une adventice conjonctive à la surface extérieure de laquelle l'argent dessine parfois un endothélium qui appartient au péricarde. Chez l'écrevisse, un endothélium vasculaire n'apparaît que sur les petits vaisseaux. Il paraît manquer dans les sinus. On observe des faits du même genre chez les Insectes et les Myriapodes où un véritable endothélium vasculaire est absent ou rare.

(4) Voir ch. v.

(5) Voir ch. XI.



semblent pas jouer dans la respiration un rôle bien important. Dans certaines espèces cependant, comme on le voit chez les larves de *Chironomus*, la couleur rouge du sang est due à la présence d'hémoglobine dissoute dans le plasma. Mais dans les autres, les combinaisons foncées qui se sont formées à l'air par oxydation sont en général stables, non modifiées dans le vide et n'ont donc pas les caractères d'un pigment respiratoire (1).

Ce sang, chez un certain nombre d'insectes, est dépourvu d'éléments figurés, mais chez la plupart on y trouve des leucocytes (2).

Chez les Mollusques, l'appareil circulatoire, bien développé en général, se rapproche de celui des Annélides, car le sang revient au cœur par des vaisseaux fermés au lieu d'y pénétrer par de simples fentes comme chez les Arthropodes. Le cœur est formé le plus souvent d'un ventricule qui chasse le sang dans les organes par les artères et d'une ou deux oreillettes, recevant le sang qui s'est oxygéné dans les branchies; celles-ci, comme chez les Crustacés, et contrairement à ce qui existe chez les Poissons, se trouvent ainsi placées sur le trajet du sang veineux. Dans l'intimité des tissus, artères et veines sont souvent reliées par un réseau capillaire, mais plus souvent par des lacunes. La barrière qui limite les sinus et les lacunes est probablement incomplète et très fragile, de sorte que le tissu conjonctif se laisse facilement pénétrer par le sang. Celui-ci, dans une partie de son parcours, se confond avec le liquide interstitiel, avec la portion liquide du mésenchyme dans laquelle sont plongées cellules et fibrilles. Ce tissu devient en effet le siège de phénomènes de turgescence qui jouent un rôle important dans la locomotion des Mollusques.

Chez les Gastéropodes pulmonés, la cavité cardiaque et celle des gros vaisseaux ne sont pas limitées en dedans par un endothélium véritable; et même, celui qu'on voit apparaître au niveau des petites artères, ne représente peut-être qu'une couche musculaire transformée. Dans les petites veines, il n'y a pas non plus d'endothélium. La paroi s'amincit de plus en plus et, finalement, elle disparaît; il n'y a plus que des espaces creusés au sein du tissu conjonctif. Ces lacunes vasculaires sont limitées seulement par des travées conjonctives membranueuses, montrant des noyaux disséminés; on ne réussit pas à imprégner un endothélium par l'argent. C'est là un tissu vasculaire caverneux, creusé à même dans le tissu conjonctif (3).

Il résulte de ces dispositions que le système veineux, à son origine, est lacunaire et que le sang contenu dans le cœur, au moins chez beaucoup d'espèces, n'est pas différent du liquide interstitiel (4). Ce sang est en général incolore, très fluide et contient des leucocytes (5).

Chez beaucoup de Mollusques, le plasma sanguin contient de l'hémocyanine et chez quelques-uns, on trouve des hématies ovalaires colorées par de l'hémoglobine (6).

(1) Voir ch. iv. Chez beaucoup d'insectes, le sang peut être rejeté à l'extérieur, soit par les pores calomiques, soit par rupture des membranes articulaires. Ce fait a été considéré comme un phénomène de défense (Cf. HOLLANDE, *Archives d'An. micr.*, XIII, 1911).

(2) Voir ch. v.

(3) BERGH, *An. Hefte*, X, 1898. La cavité du corps elle-même, chez les Mollusques, malgré de nombreuses discussions, ne semble limitée par aucun endothélium véritable, mais simplement par des cellules conjonctives à prolongements anastomosés.

(4) Chez les Céphalopodes, l'appareil circulatoire est particulièrement bien développé et les artères y semblent réunies aux veines par un réseau capillaire véritable.

(5) Voir ch. v et CUÉNOT, *Archives d'An. micr.*, 1897 et *Archives de Biologie*, XII, 1892.

(6) Chez les Lamellibranches (*Arca*, *Tellina*, *Solen*, etc.).

Chez les Tuniciers, le système vasculaire, très rudimentaire, et recevant directement les liquides interstitiels, renferme un sang clair qui contient des leucocytes. Enfin chez l'Amphyxus, le système circulatoire reproduit, à l'état d'ébauche, la disposition générale que l'on trouve chez les Poissons; mais on ignore encore comment, au niveau des extrémités du corps, sont réunis ces différents vaisseaux. En tous cas, il est probable que des communications existent entre certains territoires vasculaires et les cavités coelomiques. Le sang contenu dans ce système circulatoire est un liquide incolore qui ne contient que des leucocytes. Au point de vue du système circulatoire et du sang, il y a encore loin de ce Protovertébré aux Vertébrés les plus inférieurs et nous ignorons encore comment et pourquoi l'hémoglobine et les globules rouges sanguins, apparus çà et là chez les Annélides, sont devenus constants chez les Vertébrés. Nous savons seulement que chez certains Poissons, on trouve des formes larvaires dont le sang incolore ne contient que des leucocytes et pas d'hématies (1). L'apparition d'un pigment respiratoire, la fixation de ce pigment sur des cellules, la diminution de volume de ces éléments et la disparition de leur noyau sont des étapes d'un perfectionnement en rapport avec les besoins d'un organisme plus actif, obligé de maintenir sa chaleur constante et de s'adapter à l'abaissement de température du milieu.

Il est très difficile de donner une vue d'ensemble sur l'origine du sang dans la série animale, à cause de la variété extrême des types morphologiques et des énormes lacunes que présentent nos connaissances à ce sujet. Si cependant nous jetons un coup d'œil sur les faits connus, nous voyons qu'au début le liquide nourricier a été formé par un mélange de l'eau de mer avec les sucs nutritifs sécrétés par le sac endodermique. Le sang et le chyme sont confondus, ou plus exactement, le chyme remplit le rôle du sang. Les prolongements de la cavité digestive jouent le rôle du système circulatoire. Celui-ci ne s'est pas formé par l'isolement d'une portion de la cavité digestive; il représente une acquisition particulière et secondaire. C'est un nouvel appareil, qui s'est substitué au premier et qui s'est formé aux dépens du mésoderme. Le sang n'a été primitivement que le liquide interstitiel lui-même, baignant le mésenchyme dont certains éléments sont devenus libres. La cavité générale, chez un très grand nombre d'espèces, est en communication directe avec le système circulatoire sanguin, de sorte que le sang se confond alors avec le liquide coelomique. Dans d'autres cas, le liquide sanguin qui circule et le liquide contenu dans la cavité générale sont de composition tout à fait distincte. C'est ce qui arrive chez beaucoup d'Annélides et chez les Vertébrés.

Chez beaucoup d'Invertébrés, la cavité générale et les lacunes du tissu conjonctif jouent le rôle de système intermédiaire aux artères et

(1) Il est probable que ces cellules incolores ne sont pas ici de vrais leucocytes, mais correspondent aux cellules sanguines primitives (voir ch. I).

aux veines ; chez les Vertébrés, ce système intermédiaire est formé par des capillaires fermés. La communication du système circulatoire avec la cavité générale n'existe pas, sauf peut-être par l'intermédiaire du système lymphatique. Celui-ci est une acquisition nouvelle, un perfectionnement qui permet au sang de se mettre en relation plus parfaite avec les liquides interstitiels. Il multiplie la surface du système circulatoire. On peut le représenter comme un ensemble de délicates excroissances des vaisseaux sanguins, dans lesquelles le mouvement du liquide est lent et toujours centripète, qui ne jouent plus de rôle respiratoire, ne transportent pas de globules rouges et qui sont destinées à puiser dans le tissu conjonctif les matériaux des liquides interstitiels et dans le tube digestif les matériaux nutritifs. Le sang élimine son eau et ses déchets par le rein, les glandes sudoripares et les poumons ; il renouvelle les matériaux constitutifs de son plasma, en grande partie, par le système lymphatique.

**Relations du sang avec le milieu intérieur. Le système lymphatique.** — Le système lymphatique joue dans le renouvellement du sang un triple rôle : il lui apporte des cellules élaborées dans les ganglions et dans le tissu lymphoïde proprement dit ; il lui donne une partie des matériaux alimentaires puisés dans le tube digestif ; enfin, par son abouchement direct dans le système veineux, et plus encore, par les relations intimes de contiguité que ses vaisseaux ont partout avec les capillaires sanguins, il constitue le grand réservoir où le sang puise l'eau qui lui est nécessaire. Plus encore que le sang, la lymphe constitue un véritable *milieu intérieur*. Cependant, la lymphe n'est pas, à proprement parler, un liquide interstitiel, car elle est contenue dans un système de canaux fermés. Mais la richesse du système lymphatique, surtout dans le tissu conjonctif des Mammifères, est si grande, que la lymphe correspond à la plus grande partie de ce qu'on entend généralement sous le nom de plasmas interstitiels qui comprennent aussi les liquides des cavités séreuses et le liquide céphalo-rachidien.

Le système lymphatique constitue, chez les Vertébrés (1), un ensemble de vaisseaux fermés qui forment un vaste réseau répandu dans tout le tissu conjonctif, côte à côte avec le réseau vasculaire sanguin avec lequel il ne se confond jamais. Dans son ensemble, sa

(1) Un véritable système lymphatique proprement dit n'apparaît que chez les Vertébrés. Il n'existe pas chez les Protovertébrés : chez l'amphioxus il n'y qu'un seul liquide nutritif.



disposition peut être comparée à celle d'un arbre extrêmement ramifié, dont les extrémités, borgnes, plongent surtout dans le tissu conjonctif des revêtements cutanés et muqueux et dont le tronc s'ouvre dans le système veineux. Le mouvement de la lymphe ne répond donc pas à une révolution complète, circulaire comme celle du sang; c'est un mouvement toujours centripète, allant du réseau capillaire lymphatique vers le système veineux.

Déjà représenté chez les Poissons, le système lymphatique prend un développement plus grand chez les Batraciens, les Reptiles et les Oiseaux. Chez ces derniers apparaissent, comme nous l'avons vu, des ganglions. Mais c'est seulement chez les Mammifères que le système lymphatique acquiert tout son développement. Il est formé par des vaisseaux assez volumineux qui se résolvent en un réseau de capillaires extrêmement fins. Ces capillaires se distinguent des vaisseaux proprement dits par la finesse de leur calibre, la richesse de leurs anastomoses et surtout leur structure plus simple. De ce fin réseau partent des vaisseaux dont les plus gros, chez les Mammifères, portent des valvules; ces vaisseaux, ou troncs lymphatiques, se jettent finalement dans un tronc collecteur, le canal thoracique, qui déverse la lymphe dans la veine sous-clavière gauche (1).

Chez les Oiseaux, les Reptiles et les Batraciens, le système lymphatique s'ouvre dans le système veineux en des points multiples. Chez les Reptiles, en plus de l'abouchement des canaux thoraciques au confluent jugulaire, les lymphatiques présentent aussi, à l'extrémité postérieure du corps, au voisinage des vertèbres sacrées, une ouverture dans le système veineux. En ce point se développe, de chaque côté, un organe pulsatile. Ces cœurs lymphatiques postérieurs existent aussi chez les Oiseaux, mais on ne les observe guère qu'à l'état embryonnaire et ils ne persistent que chez un certain nombre d'espèces, en particulier chez les Palmipèdes. Chez les Batraciens, les cœurs lymphatiques sont encore mieux développés. Chez les Anoures, il en existe deux paires antérieures qui s'ouvrent dans un rameau de la

(1) Le canal thoracique peut être double, chacun des deux canaux se jetant de son côté dans le système veineux. Cette disposition, très exceptionnelle chez l'homme, s'observe quelquefois chez certains mammifères comme le bœuf; elle est la règle chez les embryons de mammifères et chez les Oiseaux. Chez les Reptiles, les deux canaux thoraciques forment parfois autour de l'aorte une gaine complète. Ce vaste sinus, qui occupe la portion dorsale de la cavité abdominale et qui acquiert chez les tortues un développement considérable, loge ainsi l'aorte dans son intérieur. Il se bifurque à sa partie antérieure formant les deux canaux thoraciques, sacciformes, traversés par les artères pulmonaires et les deux crosses aortiques et qui débouchent de chaque côté au confluent des veines jugulaires avec les veines sous-clavières. Voir JOLLY, *Archives d'An. micr.*, 1910; — VIALLETON, *Morphologie des Vertébrés*, Paris, 1911; — PANIZZA, *Sopra il sistema linfatico dei Rettili*, Pavia, 1833.



veine jugulaire et deux paires postérieures qui s'ouvrent dans la veine ischiatique. Chez certains Urodèles, le nombre de ces cœurs est encore plus grand.

Avec les cœurs lymphatiques, ce qu'il y a de particulier dans la disposition générale du système lymphatique des Batraciens, ce sont des modifications particulières de certains vaisseaux lymphatiques qui aboutissent à la formation de gaines périartérielles et surtout à la formation de vastes réservoirs ou sacs lymphatiques qui existent sous la peau et autour des viscères. Ces sacs, qui représentent des vaisseaux lymphatiques dilatés et modifiés, communiquent entre eux, reçoivent la lymphe des capillaires lymphatiques qu'ils envoient dans les veines par l'intermédiaire des cœurs lymphatiques (1).

Chez les Poissons, les lymphatiques sont mal connus; beaucoup des vaisseaux qui ont été décrits chez ces animaux comme des lymphatiques ne sont probablement que des veines. On n'a bien déterminé que les lymphatiques viscéraux des Sélaciens, surtout ceux du tube digestif. Ces lymphatiques, avec de grandes variantes, s'abouchent finalement dans les veines cardinales postérieures (2).

La structure des vaisseaux lymphatiques valvulés, étudiés surtout chez les Mammifères, rappelle beaucoup celle des veines; ils possèdent une tunique musculaire avec des faisceaux de fibres lisses dont les directions sont très variées et un endothélium dont les cellules, irrégulièrement losangiques, sont en général allongées suivant l'axe du courant. Les capillaires lymphatiques se distinguent des vaisseaux ou troncs lymphatiques par l'absence de valvules et de tunique musculaire. Ils forment dans la peau, les muqueuses et les membranes séreuses un riche réseau anastomotique. Ils ne se distinguent sur les coupes que par leurs noyaux endothéliaux et leur lumière y est souvent effacée; aussi, pour les étudier, est-il nécessaire de les injecter, soit avec des solutions de sels d'argent qui imprègnent leur endothélium, à limites sinueuses, en jeu de patience, soit avec une masse colorée dont la meilleure est pour les études microscopiques, la solution de bleu de Prusse dans l'eau distillée, pure ou additionnée de gélatine. On injecte le tissu par piqûre directe (3). On peut injecter de cette façon un tissu, un doigt d'amputé par

(1) RANVIER, *Traité technique*, C. R. A. Sc., 7 décembre 1896, et *Archives d'An. micr.*, 1897. Dans les gaines lymphatiques qui enveloppent les vaisseaux sanguins des Batraciens et des Reptiles, le vaisseau n'est pas immergé dans la lymphe comme le croyait RUSCONI. La gaine enveloppe le vaisseau comme le fait une séreuse pour un viscère. Entre le feuillet distal et le feuillet viscéral de la gaine, il existe des brides fibreuses, unissant les deux feuillets et anastomosées dans tous les plans. Elles sont recouvertes d'une couche endothéliale continue.

(2) VIALLETON, l. c. et *Archives d'An. micr.*, V, 1902. Il existe chez certains Poissons (Murénides) des cœurs lymphatiques qui s'ouvrent dans une veine tribulaire de la veine caudale. Voir JOSSIFOV, *S. de Biologie*, 4 février 1905 et *Archives d'An. micr.*, VIII, 1906.

(3) L'aiguille ne pénètre pas dans un vaisseau lymphatique, mais dans les espaces conjonctifs; c'est une véritable tache de diffusion qui se produit d'abord; mais comme l'opération déchire toujours quelques capillaires lymphatiques, le réseau se remplit secondairement par la masse colorée.

exemple, dont les vaisseaux sanguins ont été remplis par une masse de carmin à la gélatine injectée dans une artère. Après fixation à l'alcool ou au formol et inclusion à la celloïdine, on pratique des coupes de la peau. Ces préparations montrent les rapports du réseau capillaire sanguin et du réseau lymphatique.

Du réseau lymphatique cutané sous-papillaire partent des branches qui montent dans l'intérieur des papilles et se terminent en doigt de gant. Ces culs-de-sac sont enveloppés par le réseau sanguin, toujours plus superficiel que le réseau lymphatique. Les culs-de-sac latéraux ou terminaux que présente le réseau capillaire lymphatique se voient avec plus de certitude sur les membranes. *Ranvier* en a



FIG. 676. — Réseau lymphatique de la peau d'un fœtus de porc de 18 centimètres, injecté par piqûre et montrant des bourgeons de croissance borgnes B, B. D'après RANVIER.

donné un bel exemple dans le pavillon de l'oreille du rat blanc que l'on peut, après l'injection, éclaircir et monter directement dans le baume. On y voit nettement les culs-de-sac que présente le réseau (1). Ces culs-de-sac borgnes du réseau cutané ressemblent absolument aux chylifères terminaux de la villosité intestinale.

Cette disposition est générale. Pourtant, dans le tissu conjonctif, le réseau capillaire lymphatique forme un réseau anastomotique complet et clos, présentant seulement de courtes branches latérales

en forme de culs-de-sac, qui ont la valeur de bourgeons d'accroissement. En aucun point, on ne trouve d'anastomoses directes entre le réseau capillaire lymphatique et le réseau capillaire sanguin.

Le système lymphatique ne communique avec le système sanguin qu'au niveau de son abouchement dans le système veineux, au niveau du confluent jugulaire chez les Mammifères et en plus au niveau des cœurs lymphatiques chez les autres Vertébrés (2). Existe-t-il aussi comme on l'admet depuis longtemps, surtout depuis les expériences de *Ludwig et Schweigger-Seidel* (3), des communications directes

(1) RANVIER, C. R. Ac. des Sciences, 9 décembre 1895 et *Archives d'An. micr.*, I, 1897.

(2) On a signalé, chez certains mammifères, des communications en d'autres points du système veineux au niveau des bourgeons veineux dont l'extension a été le point de départ du système lymphatique. Voir ch. XIII.

(3) Voir RANVIER, *Traité technique d'Histologie*, 2<sup>e</sup> éd., 1889, p. 314; — RECKLINGHAUSEN, *Virchow's Archiv*, XXVI, 1863, et Manuel de STRICKER; — TOURNEUX, *J. de l'Anatomie*, X, 1874; — TOURNEUX et HERMANN, *J. de l'Anatomie*, XII, 1876; — WALTER, *An. Hefte*, XLVI, 1912.

entre les lymphatiques et les grandes cavités séreuses ? C'est là un point encore mal éclairci.

Il semble en tout cas que ces communications soient secondaires et moins importantes qu'on ne l'a cru pendant longtemps (1). Au point de vue morphologique, elles ne représentent pas l'origine des vaisseaux lymphatiques. Ceux-ci ne prennent pas naissance dans les cavités séreuses, mais dans le tissu conjonctif, par des extrémités closes. Leur développement est centrifuge (2) et se fait par un bourgeonnement parti du système veineux en des points déterminés et auquel s'ajoute peut-être la fusion secondaire de réseaux indépendants formés aux dépens des espaces et des cellules du mésenchyme.

Dans le tissu conjonctif, les rameaux lymphatiques sont fermés, terminés par des réseaux anastomotiques, des bourgeons ou des culs-de-sac. Entre les culs-de-sac et le liquide intercellulaire, interfibrillaire, on n'observe aucun système spécial ; les « canaux du suc » encore admis par quelques auteurs n'existent pas (3).

Une paroi de cellules endothéliales forme donc une barrière continue entre la lymphe et le plasma des tissus. Ce dernier est soumis pour son passage dans la lymphe, à l'action modificatrice d'un protoplasma cellulaire qui l'absorbe et l'excrète ensuite. L'action élective des cellules endothéliales intervient donc dans la transsudation du plasma inters-

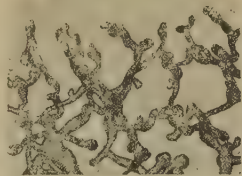


FIG. 677. — Bord du pavillon de l'oreille d'un rat dont les lymphatiques ont été injectés de bleu de Prusse. Toute l'épaisseur de l'oreille est montée dans le baume. D'après RANVIER.

(1) Existe-t-il là de véritables pertuis, des « puits lymphatiques », faisant communiquer directement le lymphatique avec la cavité séreuse, ou simplement des entonnoirs fermés, des « cratères » ? Le problème ne paraît pas définitivement résolu. Les expériences montrent qu'il se produit au niveau de ces entonnoirs une absorption des matières pulvérulentes. Mais cette absorption pourrait être conditionnée par la nature des cellules qui garnissent l'entonnoir. Pour certains auteurs, les substances passeraient entre les cellules. Voir ch. vii.

(2) Voir ch. xiii.

(3) Une interprétation erronée des images négatives produites par l'imprégnation d'argent avait conduit RECKLINGHAUSEN à admettre que, dans le tissu conjonctif existait tout un système de canaux en rapport avec des cavités étoilées. La cellule conjonctive était, pour RECKLINGHAUSEN, située dans l'intérieur de ces carrefours, à côté du suc. Quelles relations avaient ces prétendus canaux avec les lymphatiques ? On ne sut jamais le dire exactement. Cette théorie a été définitivement réfutée par RANVIER (*Traité technique et leçons sur la cornée*) ; mais elle subsiste encore et elle a beaucoup contribué à obscurcir la question des origines des vaisseaux lymphatiques. Quant aux relations de la lymphe avec le liquide céphalo-rachidien, elles sont encore mal connues. Le liquide céphalo-rachidien semble être surtout un produit de sécrétion des plexus choroïdes (PETTIT et GIRARD, *Archives d'An. micr.*, V, 1902).

titiel. En définitive, les échanges entre le sang et la lymphe ne peuvent s'effectuer que de deux manières : la lymphe est apportée directement au sang aux points d'abouchement du système lymphatique dans le système veineux ; à la périphérie, le passage de la lymphe dans le sang se fait à travers deux parois endothéliales, celle du capillaire lymphatique et celle du capillaire sanguin (1).



FIG. 678. — Capillaire lymphatique de l'intestin du lapin ; limites des cellules endothéliales imprégnées par l'argent. 175 diam.

La lymphe ne représente pas comme on le croyait autrefois, du plasma sanguin transsudé à travers la paroi des capillaires ; sa constitution est différente de celle du plasma sanguin (2) ; elle est un produit de l'élaboration des tissus. Le système lymphatique augmente la surface de contact entre le système vasculaire et les tissus ; il faut se le représenter comme constitué par une série de culs-de-sac, greffés sur le réseau vasculaire sanguin qui drainent le tissu conjonctif plus exactement et plus intimement. Les ganglions ne fabriquent pas la lymphe, ils la transforment seulement. Enfin les lymphatiques de l'intestin assument un rôle spécial, car c'est à eux qu'est dévolue une grande partie de la fonction d'absorption.

**La villosité intestinale.** — Le système lymphatique est partout terminé par des culs-de-sac borgnes plongés dans le tissu conjonctif à la façon de dialyseurs. Cette disposition est particulièrement frappante au niveau de l'intestin dont le riche réseau lymphatique envoie dans chaque villosité, de longs bourgeons en forme de culs-de-sac. Ici, les nécessités de l'absorption, aussi bien que celles de la digestion, ont multiplié les surfaces sous forme de plis ou de saillies de forme plus ou moins variée et compliquée.

(1) Les lymphatiques ne sont pas connus à l'intérieur des muscles. Ils sont riches à leur surface, dans les aponévroses ; mais entre les fibres musculaires, on ne trouve qu'un réseau sanguin qui du reste est extrêmement développé. Les échanges nécessités par le travail musculaire paraissent donc se faire uniquement au moyen du sang. Les lymphatiques sont aussi mal développés ou même inexistants dans les tissus dont le réseau sanguin a un rôle fonctionnel spécial : rate, moelle osseuse, lobule hépatique, alvéole pulmonaire, placenta.

(2) MOUSSU, *J. de l'Anatomie*, XXXVII, 1901.

HAMBURGER, *Zeitschrift f. Biologie*, XXX, 1894 ; *Archiv. f. An. und. Phy.*, 1897 et *Osmotischer Druck und Ionenlehre*, II, Wiesbaden, 1904.



Ces villosités contiennent aussi un riche réseau capillaire sanguin qui se trouve en rapport avec le milieu intestinal et avec les vaisseaux lymphatiques. L'absorption des matériaux alimentaires, source de renouvellement du sang, se fait donc ici par une double voie : à la fois par le système lymphatique et par le système sanguin.

Chez les Vertébrés inférieurs, la disposition des chylières est assez simple ; c'est ce qu'on observe, par exemple chez la grenouille, qui ne possède pas de véritables villosités, celles-ci étant remplacées par des plis longitudinaux. Dans chacun de ces plis se trouve un lymphatique appartenant à un réseau dont les mailles affectent la même orientation que les plis (1). Sur les coupes transversales de l'intestin d'une grenouille verte, pratiquées vers sa terminaison dans le gros intestin, chacun de ces plis donne l'image apparente d'une villosité, avec son chylière central et ses capillaires marginaux enveloppant le lymphatique. Ces rapports sont bien visibles surtout lorsque l'injection des lymphatiques au bleu de Prusse par piqûre directe dans l'intestin a été faite chez un animal dont le système vasculaire sanguin a été préalablement injecté avec une masse à la gélatine au carmin poussée dans le bulbe artériel. Ce réseau lymphatique des plis communique, par l'intermédiaire d'un réseau sous-muqueux et d'un réseau sous-séreux, avec les gaines lymphatiques du mésentère qui portent la lymphe dans le grand sinus viscéral (2).

Chez les Mammifères, les villosités intestinales sont bien développées. Pour en prendre une bonne idée, il faut d'abord les observer, avec une forte loupe, ou avec un microscope binoculaire, sur un lambeau d'intestin épinglé sur le fond d'un cristalliseur garni de liège ou de paraffine et rempli d'alcool au tiers. Des coupes transversales de l'intestin après fixation et inclusion, colorées par les méthodes usuelles, donnent une idée de la disposition des villosités et de leurs rapports avec les autres tuniques intestinales. Il faut ensuite étudier des pièces injectées. L'injection des vaisseaux sanguins de la villosité n'est pas difficile à réussir. L'animal est saigné par la carotide ; la masse à la gélatine est poussée dans une artère mésentérique (3). Mais pour apprécier les rapports du réseau sanguin et des chylières, il faut faire des injections doubles. Le système sanguin est d'abord injecté avec une masse au carmin poussée dans l'artère mésentérique ou dans l'aorte abdominale ; puis, quand la masse est refroidie, on injecte les lymphatiques avec du bleu de Prusse, par piqûre directe dans la muqueuse. On recueille les fragments dans lesquels l'injection semble avoir pénétré ; on les fixe par le formol et on pratique, après inclusion dans la celloïdine, des coupes transversales que l'on monte dans le baume.

Les villosités du lapin sont cylindriques ; le chylière central a la forme d'une ampoule dont partent des rameaux qui vont se jeter dans un plexus sous-muqueux, lui-même en communication avec un plexus sous-séreux dont partent les troncs

(1) RANVIER, *C. R. Ac. des sc.*, 7 décembre 1896, et *Archives d'An. micr.* I, 1897.

(2) Grande citerne lymphatique de PAVIZZA, réservoir prévertébral de ROBIN, grand sinus abdominal de Jourdain, sinus ou sac rétro-péritonéal de RANVIER. Ce sac lymphatique viscéral communique directement avec les coeurs lymphatiques postérieurs et par leur intermédiaire conduit la lymphe dans le système veineux.

(3) RANVIER, *Traité technique*, 2<sup>e</sup> éd., p. 499.

lymphatiques qui cheminent dans le mésentère et qui portent des valvules et possèdent une paroi de fibres musculaires lisses.

Chez le rat, la disposition des chylifères est un peu différente ; les villosités sont lamelleuses, leur plan est perpendiculaire à l'axe de l'intestin. Au lieu d'un chylifère central, il y a en général, plusieurs branches lymphatiques terminées en cul-de-sac, et qui parfois s'anastomosent pour former des anses. Ces chylifères sont enveloppés par le réseau sanguin. Chaque villosité possède une artériole qui gagne le sommet de la villosité, s'y ramifie et forme un réseau capillaire très riche dont le sang est repris par des veines (1). Ces capillaires ont la structure des capillaires embryonnaires : leur paroi est formée de cellules confondues, fusionnées par de larges anastomoses en une lame protoplasmique réticulée parsemée de noyaux ; on n'y peut déceler de limites, de plaques endothéliales.

Les chylifères de la villosité possèdent une simple paroi endothéliale qu'on peut mettre en évidence, chez le lapin et chez le rat, en poussant une injection de gélatine au nitrate d'argent dans la sous-muqueuse et en pratiquant ensuite, après fixation à l'alcool, des coupes épaisses, qu'on monte dans le baume. Cet endothélium a l'aspect caractéristique de l'endothélium des capillaires lymphatiques avec ses limites dentelées.

Les chylifères, comme les capillaires sanguins, sont placés dans le tissu conjonctif qui forme l'axe de la villosité et qui continue celui de la muqueuse ; le réseau sanguin est placé à la limite de cette papille

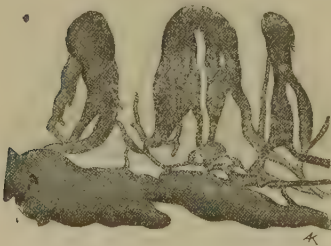


FIG. 679. — Trois villosités intestinales du lapin dont les lymphatiques ont été injectés. D'après RANVIER.

conjonctive dont les chylifères occupent la partie centrale. Ce stroma conjonctif est surtout formé de fibrilles ; il contient parfois des cellules fusiformes ou étoilées, des fibres élastiques ; les cellules lymphoïdes, y sont constantes et souvent nombreuses (2). Chez l'homme et beaucoup de mammifères, on y voit des fibres musculaires lisses qui sont une dépendance de la muscularis et sont allongées suivant l'axe de la villosité

et se terminent sur ses parties latérales au contact de la limitante. Elles sont capables, par leur contraction, de raccourcir la villosité et d'aider à la progression de la lymphe que contiennent les chylifères. Chez le rat, cet appareil musculaire sépare toujours les chylifères du

(1) RANVIER, *C. R. Ac. des sc.* 19 mars 1894, 30 novembre 1896 et *Archives d'An. micr.*, II, 1897. Dans les villosités lamelleuses du rat, il y a en général deux veines latérales ; il existe un réseau capillaire pour chaque face de la villosité ; de plus, le bord arrondi de celle-ci est occupé par un capillaire marginal.

(2) R. HEIDENHAIN, *Archiv. f. ges. Phys.*, XLIII, 1888 ; — ELLENBERGER, *Archiv. f. wiss. und prakt. Thierkunde*, XI, 1885 ; — SIMON, Th. Paris, 1904.

réseau sanguin. Celui-ci est situé sous l'épithélium dont le sépare une basale très mince, anhyste qui, chez certaines espèces comme le rat, paraît fenêtrée et doublée à sa face profonde d'un réseau de cellules ramifiées anastomosées.

L'épithélium appliqué sur cette basale est formé de cellules prismatiques très allongées répondant à deux types : cellules à plateau strié, les plus nombreuses ; cellules caliciformes ou muqueuses. Ces dernières sont des cellules glandulaires et c'est évidemment au niveau des cellules à plateau strié que se passent les phénomènes principaux de l'absorption intestinale. Les stries de ce plateau ont été décrites successivement comme de très fins canalicules ou comme des filaments pleins qui ne sont peut être autre chose que des mitochondries. Il n'y a ni espaces vides, ni stomates entre ces cellules qui sont unies les unes aux autres par un ciment.

Les matériaux alimentaires contenus dans l'intestin, pour arriver jusqu'au réseau capillaire sanguin et jusqu'au chylifère doivent donc traverser le plateau strié, le protoplasma de la cellule épithéliale, la basale et le stroma de la villosité. Les substances dialysables, sels, sucres, passent facilement dans le réseau sanguin qui reçoit aussi, directement, la plus grande partie des albuminoïdes. Ces albuminoïdes sont, dans l'intestin, à l'état de peptones ; diverses expériences permettent de penser qu'elles passent dans les vaisseaux à l'état d'albuminoïdes. Les peptones sont donc en partie retransformées par la paroi intestinale. Cette retransformation a été attribué aux leucocytes (1), mais sans preuve suffisante. Il est plus probable que c'est la cellule épithéliale qui est le véritable agent de cette transformation. Elle se comporte comme une véritable cellule glandulaire ; mais c'est du contenu intestinal et non du sang qu'elle tire les matériaux de sa sécrétion.

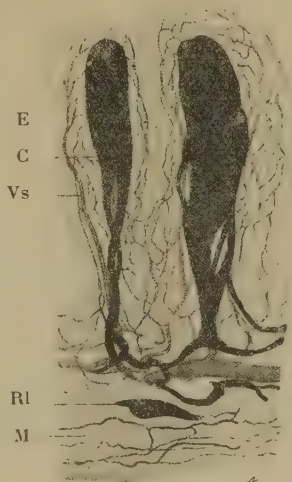


FIG. 680. — Deux villosités de l'intestin grêle du lapin. Lymphatiques injectés de bleu de Prusse par piqûre. Vaisseaux sanguins remplis d'une masse à la gélatine au carmin poussée par la carotide.

E, épithélium ; — C, chylifère central ; — Vs, vaisseaux sanguins ; — Rl, réseau lymphatique situé à la base de la villosité ; — M, tunique musculaire de l'intestin 75 diam.

(1) HOFMEISTER, *Archiv f. exp. Path. und. Pharm.*, XIX, 1885.



C'est aussi aux leucocytes que beaucoup d'auteurs ont attribué le rôle d'absorber les graisses émulsionnées. Comme il n'y a pas de stomates, ni aucune voie ouverte entre les cellules, et que les grains de cette émulsion sont assez gros, puisqu'ils sont visibles au microscope, il faut penser que pour arriver dans les cellules épithéliales, la graisse est dédoublée, saponifiée.

L'examen microscopique des villosités d'un rat tué en pleine

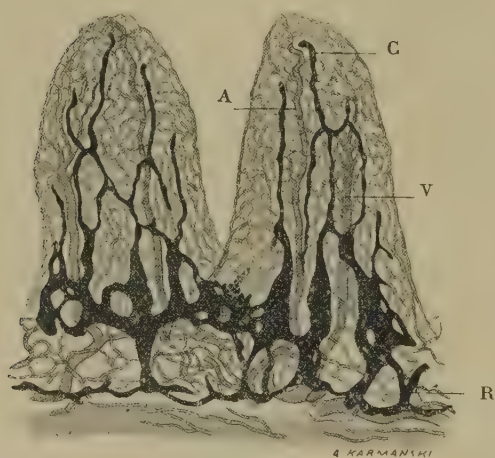


FIG. 681. — Deux villosités intestinales du rat dont les lymphatiques ont été injectés de bleu de Prusse et dont les vaisseaux sanguins ont été remplis par une masse à la gélatine carminée.

A, artère de la villosité ; — V, veine ; — C, un des chylifères centraux ; — R, réseau lymphatique, situé à la base de la villosité. 70 diam.

digestion (1) montre que dans le plateau strié, on ne voit jamais de granulations graisseuses. Dans la zone sous-jacente de la cellule épithéliale, il y a des granulations graisseuses fines, sphériques, disposées en séries longitudinales. Dans la zone supranucléaire, les granulations sont plus volumineuses ; elles s'amassent au-dessus du noyau, puis sortent de la cellule et viennent s'accumuler dans les interstices cellulaires. Lorsqu'elles sont nombreuses, elles confluent et fondent les unes dans les autres et forment ainsi un bain d'huile dans lequel les cellules sont à moitié plon-

gées et qui repose sur la membrane limitante de la villosité.

La graisse est donc prise par la cellule épithéliale à plateau et rejetée par elle. Déjà émulsionnée dans l'intestin, elle est décomposée, solubilisée par le protoplasma des cellules épithéliales et reconstituée par ces mêmes cellules qui la livrent à la villosité sous la forme de gouttelettes. Les cellules migratrices contiennent des gouttelettes de graisse, mais elles n'arrivent jamais à la surface et ne sont pas les agents du passage de la graisse. C'est à l'état de grosses gouttelettes que l'huile arrive dans le chylifère central. Pour former du chyle, cette huile doit être émulsionnée de nouveau ; c'est là que

(1) RANVIER, C. R. Ac. des sc. 19 mars 1894. — L'animal, après avoir jeûné pendant quarante-huit heures, est nourri exclusivement avec des noix et de l'eau pendant deux ou trois jours et sacrifié ensuite.



peut-être interviennent les cellules lymphatiques qui ont en effet la capacité d'émulsionner la graisse (1).

**Relations du sang avec le milieu extérieur par l'intermédiaire du revêtement cutané. Le sang et les cellules glandulaires.** — Le revêtement cutané constitue, avec le revêtement muqueux, la principale origine des vaisseaux lymphatiques. Dans la peau de l'homme et des Mammifères, les lymphatiques occupent dans chaque papille dermique une situation analogue au chylière de la villosité intestinale. Comme le chylière, ces lymphatiques sont terminés en culs-de-sac et comme eux, ils sont enveloppés par le réseau capillaire sanguin situé à la périphérie de la papille, sous la basale.

Ceréseau papillaire, qui ressemble beaucoup à celui de la villosité intestinale, est alimenté par des artérioles qui proviennent d'un réseau situé à la base des papilles communiquant lui-même directement par des branches nombreuses avec un plexus sous-dermique (2). Le réseau vasculaire est particulièrement développé au niveau des points où les papilles sont très saillantes; il existe au niveau des phanères, au niveau du lit de l'ongle, dans la langue. Lorsque les papilles, comme au niveau de la base de la langue, deviennent des organes de tact, on les voit remplies par un bouquet vasculaire spécial d'une très grande richesse.

Les vaisseaux hypodermiques fournissent aux glandes cutanées et aux lobules adipeux des réseaux capillaires propres extrêmement développés.



FIG. 682. — Coupe de la peau de la face palmaire du doigt. Vaisseaux sanguins (en gris) injectés avec une masse à la gélatine au carmin. Vaisseaux lymphatiques (en noir) injectés avec une masse à la gélatine au bleu de Prusse.

C, couche cornée, où l'on aperçoit le trajet spiroïde de deux canaux sudorifères; — E, couche granuleuse à élastine; — M, corps muqueux de Malpighi; — P, papille contenant un bouquet vasculaire sanguin et des capillaires lymphatiques terminés en doigt de gant; — A, artère afférente du plexus sous-papillaire. 80 diam. D'après DARIER.

(1) Voir ch. VII et XIII. Cf. aussi sur les phénomènes histologiques de l'absorption intestinale : CHAMPY, *Archives d'An. micr.*, XIII, 1911. Pour la formation de la lymphe et du chyle et les phénomènes physico-chimiques de l'absorption intestinale, voyez HAMBURGER, *Osmotischer Druck*, II.

(2) DARIER, *Anatomie, Physiologie et Pathologie générale de la peau. La pratique dermatologique*, I.

Les réseaux capillaires des lobules adipeux se voient très bien sur les coupes transversales et tangentiellles de la peau injectée par les artères. On apprécie mieux encore leur développement con-

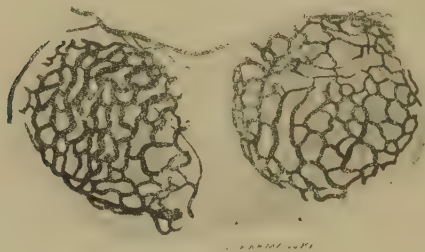


FIG. 683. — Deux glandes à venin de la salamandre maculée enveloppées de leur réseau capillaire fonctionnel, injecté de gélatine au bleu de Prusse. Coupe tangentielle. 25 diam.

sidérable en examinant à plat une membrane comme le mésentère ou l'épiploon dont les vaisseaux ont été injectés. Il y a un réseau spécial pour chaque lobule adipeux, et, dans les points où le tissu conjonctif ne renferme pas de graisse, il n'y a pas de réseau capillaire. Cette disposition permet de comprendre la facilité avec laquelle le sang peut puiser dans ces réserves, suivant les besoins de l'or-

ganisme. Beaucoup de taches laiteuses, qui sont, comme nous l'avons vu, des foyers de mésenchyme et qui ont la valeur d'ébauches lymphoïdes et d'ébauches adipeuses, possèdent aussi un réseau vasculaire propre avec une artère afférente et une ou deux veines efférentes.

La richesse du réseau capillaire qui enveloppe les glandes est en rapport avec leur fonctionnement. Les glandes simples, en forme de saccules, comme celles qu'on trouve par exemple, dans la peau des Batraciens, se montrent entourées d'un réseau régulier qui les enveloppe comme un filet à mailles étroites. Les glandes tubulées, comme les glandes sudoripares de l'homme et des Mammifères sont aussi entourées d'un riche réseau capillaire qui n'est bien développé qu'au niveau de la partie sécrétante, pelotonnée ou glomérule; les cellules glandulaires sont séparées du sang des capillaires par la membrane propre du tube sécréteur, un peu de tissu conjonctif et la paroi endothéliale du capillaire.

Une disposition semblable existe au niveau des tubes contournés du rein : les cellules épithéliales y reposent sur une basale qui les sépare des capillaires sanguins. Dans le glomérule rénal, les rapports

suivant les besoins de l'or-



FIG. 684. — Rat. Rein dont les vaisseaux sanguins ont été injectés par les artères. Coupe épaisse montrant le système vasculaire d'un glomérule.

A, artère afférente du glomérule; — E, vaisseau efférent; — C, capillaires entourant les tubes contournés. 125 diam.

sont un peu différents : le sang n'est séparé de la lumière glandulaire que par la paroi qui limite les capillaires. C'est une mince membrane protoplasmique parsemée de rares noyaux, sans plateaux endothéliaux décelables par les imprégnations d'argent et avec laquelle se trouve le plus souvent fusionné et confondu le feuillet viscéral de la capsule de Bowman; celui-ci est en effet rarement dis-

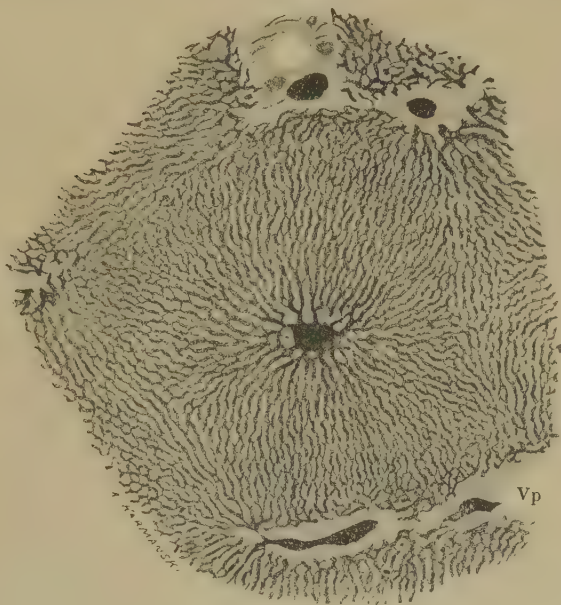


FIG. 685. — Foie de lapin injecté. Coupe tangentielle montrant la vascularisation d'un lobule avec sa veine centrale, ses capillaires radiés et ses espaces portes.

Vp, rameau de la veine porte. 50 diam.

tinct ; parfois cependant, on l'aperçoit sur les coupes des reins injectés, sous forme d'une fine membrane contenant des noyaux. Mais il n'y a rien là de comparable à l'épaisse vitrée des tubes contournés et des tubes sécréteurs des glandes sudoripares. La minceur de la paroi endothéliale, l'immense surface développée par les vaisseaux du glomérule nous permettent de penser que le glomérule rénal joue un rôle important dans l'élimination de l'eau (1).

Les relations du sang avec les cellules glandulaires deviennent parfois plus étroites dans certaines glandes, comme dans les glandes

(1) Voir POLICARD, *Revue générale d'Histologie*, Paris, décembre 1908. III, fasc. 10, p. 309. Le fait que le glomérule n'est pas modifié histologiquement dans la diurèse ne prouve pas qu'il ne joue aucun rôle dans cette fonction.

à sécrétion interne où la cellule glandulaire verse au sang directement les produits de son activité. C'est ce qu'on voit dans le foie, qui fonctionne à la fois comme glande à sécrétion externe et comme glande à sécrétion interne. Dans le lobule hépatique des Mammifères, les capillaires radiés ont en général à peu près perdu leur paroi propre : leur endothélium n'est plus représenté que par de rares cellules de

Kupffer. Chez certains animaux, et même chez l'homme, on peut mettre en évidence il est vrai une trame très lâche de fibrilles conjonctives sans collagène entre la cellule hépatique et le sang (1) ; mais c'est là une paroi extrêmement réduite.

En dehors de ses fonctions importantes de protection, de sécrétion, et de régulation thermique, la peau de l'homme et des mammifères ne joue qu'un rôle tout à fait secondaire dans les échanges (respiration et absorption) (2).

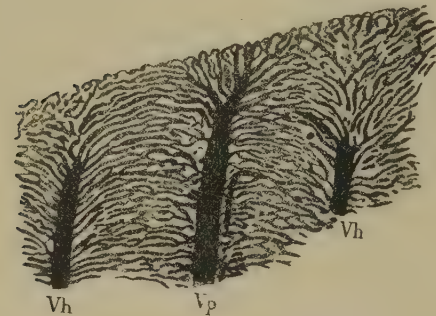


FIG. 686. — Foie de rat. Injection vasculaire. Coupe perpendiculaire à la surface de l'organe pour montrer l'arborisation terminale d'une veine porte et la manière dont ses rameaux se jettent dans les ampoules d'origine des veines sus-hépatiques.

Vp, veine porte ; — Vh, Vh, veines sus-hépatiques.  
70 diam.

Il n'en est plus de même chez les animaux à peau nue et en particulier chez les Batraciens où la respiration cutanée est très importante (3). Chez la grenouille, l'épiderme est mince, ne subit qu'une kératinisation incomplète ; la peau contient un réseau capillaire sanguin sous-dermique et un réseau sous-épidermique enveloppant lui-même les glandes. La fonction respiratoire de ces réseaux est com-

(1) A l'aide des imprégnations par le chromate d'argent ou par des colorations énergiques à l'aide de colorants plasmatiques. — Voir MALL, *Abh. der K. Sächs. Gesellschaft der Wiss.*, XVII, 1891 ; — FIESSINGER, *Revue générale d'histologie*, 1911, IV, fasc. 13 ; — KÖLLIKER-EBNER, *Histologie*, 3<sup>e</sup> éd., III, p. 225 ; — RANVIER, *J. de micrographie*, 1885 ; — HERING, *Archiv f. mikr. An.*, III, 1867 ; — LAGUESSE, Réunion biologique de Lille, 13 mars 1920 ; — COLLIN, Réunion biologique de Nancy, 13 janvier 1920 ; — LACOSTE et LAMARQUE, Réunion biologique de Bordeaux, 13 avril 1920 ; — DEBERY, *Soc. belge de Biologie*, 23 mai 1920.

(2) La peau n'absorbe pas les substances dissoutes ou bien cette absorption est insignifiante. Il n'en est plus de même si on se sert, pour la pénétration des substances dissoutes, de l'action du courant électrique continu ou si la substance active est incorporée à des corps gras (Voir DARLIER, *Physiologie de la peau*, Pratique dermatologique, I). La peau peut absorber des gaz et des substances volatiles, en particulier celles qui sont solubles à la fois dans des corps gras et dans l'eau. (Voir MORAT et DOYON, *Physiologie*.)

(3) Voir les expériences de W. EDWARDS, in MILNE-EDWARDS, *Leçons sur l'Anatomie et la Physiologie*, I, p. 502.



plétée par celle des réseaux vasculaires de la muqueuse bucco-pharyngée qui sont très développés et peuvent acquérir un certain rôle dans la respiration des Batraciens urodèles privés de poumon. Chez la grenouille, les capillaires du réseau sous-épithélial de la muqueuse bucco-pharyngée présentent de courts diverticules qui sont connus depuis longtemps (1) et qui sont nettement visibles sur les préparations injectées. Ces diverticules pénètrent entre les cellules épithé-



FIG. 687. — Foie d'homme montrant un développement anormal des fibrilles conjonctives intralobulaires. Coloration à l'hémalum et au picro-ponceau.

N, noyau des cellules hépatiques ; — Cs, capillaires sanguins ; — E, cellules endothéliales ; — Ed, cellule endothéliale desquamée ; — L, lymphocytes ; — H, hématies ; — F, fibrilles. 665 diam.

liales, et ils ont la même signification que les anses capillaires des papilles épidermiques des Mammifères. Il n'y a pas là à proprement parler de capillaires intra-épidermiques (2).

La respiration cutanée joue aussi un rôle chez les Reptiles et surtout chez les Poissons ; mais elle est moins importante que chez les Batraciens (3).

(1) SCHÖBL, *Archiv f. mikr. An.* XXV, 1885 ; — OPPEL, *Ergebnisse der Anatomie*, VII, 1897 et *Lehrbuch der vergl. An. der Wirbeltiere*, III, 1901 ; — MAURER, *Morph. Jahrbuch* XXV, 1897 ; — JOSEPH, *Archiv f. mikr. An.*, LII, 1898 ; — ECKER-GAUPP, *Anatomie des Frosches*, IV.

(2) Le rôle respiratoire de ces réseaux est beaucoup moins important du reste que celui que joue le revêtement cutané, même chez les Batraciens sans poumons. Voir LAPICQUE et PETETIN, *S. de Biologie*, 9 juillet 1910, et GAUPP, *Anatomie des Frosches*.

(3) La respiration pulmonaire peut être aussi suppléée chez les Batraciens par les réseaux vasculaires de l'intestin. Du reste, même chez les Mammifères, des échanges gazeux peuvent se faire au niveau des muqueuses. Une grenouille peut vivre plusieurs semaines complètement plongée dans de l'eau qu'on renouvelle et qu'on aère ; mais ce

La peau des Batraciens, par son système vasculaire, sanguin et lymphatique, est capable d'absorber des substances dissoutes. L'absorption des solutions salées ne correspond pas aux lois de l'osmose (1); il semble donc nécessaire de faire intervenir dans cette absorption l'activité du protoplasma cellulaire.

**Le poumon et la branchie.** — Le réseau sanguin cutané et bucco-pharyngé des Vertébrés inférieurs, malgré la grande surface qu'il occupe, ne suffit cependant pas à assurer la fonction respiratoire. Les

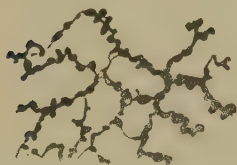


FIG. 688. — Muqueuse du pharynx de la grenouille (*R. E.*). Injection vasculaire. Coupe tangentielle. Réseau capillaire respiratoire montrant les diverticules qui s'insinuent entre les cellules épithéliales. 85 diam.

surfaces d'échanges se multiplient par la formation de villosités ou de cavités plus ou moins ramifiées. Lorsque la respiration est aquatique, on voit apparaître des villosités ou branchies qui sont des saillies du revêtement cutané ou pharyngé; lorsqu'elle est aérienne, il se forme, aux dépens de la partie antérieure du tube digestif, des cavités plus ou moins compliquées, sacculaires ou spongieuses, les poumons. Ces différents organes respiratoires se voient chez le même animal, dans les espèces qui subissent des métamorphoses et passent, comme les Batraciens anoures, de la vie aquatique à la vie terrestre.

Au moment de l'éclosion, le têtard de grenouille respire par la peau; les branchies n'existent pas encore; mais bientôt, il apparaît de chaque côté de la région cervicale, un bourgeon qui s'allonge en filament, d'abord simple, puis divisé en filaments secondaires qui contiennent des vaisseaux sanguins. Ces branchies externes, dont l'existence, chez le têtard de grenouille, est très éphémère, se perfectionnent chez les larves des Urodèles et chez quelques espèces, persistent pendant toute la vie (2). Elles ont la forme de filaments groupés en une petite houppe. Elles sont quelquefois lamelleuses, foliacées; dans des cas plus rares, elles ont la forme de cloches (3).

Ces branchies ectodermiques disparaissent chez les larves d'anoures et sont remplacées par d'autres branchies, recouvertes par

mode de respiration ne peut suffire qu'à des échanges limités; si la température s'élève, la grenouille meurt. La respiration cutanée joue aussi un rôle important chez les Batraciens qui s'enfoncent dans la vase.

(1) Voir BILLARD, *S. de Biologie*, 28 mai et 4 juin 1910; — GIRARD, *S. de Biologie*, 25 juin 1910.

(2) Perennibranches (*Protée, axolotl*).

(3) Branchies campaniformes de *Notrema*. Voir BOULENGER, *les Batraciens*.

le repli operculaire, qui se soude à la peau du corps : ce sont les branchies internes, en forme de lamelles insérées directement sur les arcs branchiaux. Les branchies internes des têtards de grenouille n'existent que pendant la vie larvaire, aquatique ; elles sont remplacées plus tard par des poumons.

L'appareil branchial interne atteint chez les Poissons tout son développement. Il est formé par des lames insérées sur les arcs branchiaux et subdivisées elles-mêmes en lamelles branchiales, sortes de folioles qui contiennent le réseau sanguin destiné à l'hématose. Chez les Poissons osseux, les branchies, libres, ont la forme de petites lames triangulaires, effilées, dont la base s'insère au bord convexe de l'arc branchial, la pointe étant tournée vers l'opercule ; elles sont disposées sur l'arc branchial comme les dents d'un peigne. Cha-

cune de ces lames est maintenue rigide par l'existence d'une tige osseuse ou cartilagineuse, axe squelettique qui occupe son bord interne. Sur un des bords court l'artère branchiale ; la veine suit l'autre bord. La lame branchiale porte sur chacune de ses faces des lamelles ou folioles superposées comme les feuillets d'un livre et situées dans un plan perpendiculaire à l'axe de la lame. Ces folioles, très minces, sont revêtues par un épithélium aplati, en continuité avec celui de la mu-

queuse pharyngée et qui repose sur une basale. Chacune d'elles contient un réseau capillaire à mailles extrêmement étroites qu'on voit bien, lorsqu'il a été injecté, sur des lamelles examinées à plat.

Les cellules mésenchymateuses se disposent de façon à limiter la cavité vasculaire. La forme spéciale qu'elles affectent, chez différentes espèces, surtout sur les coupes transversales, leur a fait donner le nom de cellules en pilastre (1). Il s'agit là



FIG. 689. — Coupe à travers une lame branchiale de carpe pour montrer le réseau vasculaire des lamelles branchiales injecté de gélatine au bleu de Prusse.

A. artère branchiale ; — V, veine branchiale ; — L, L, lamelles branchiales dont le réseau respiratoire est vu à plat ; — C, axe cartilagineux de la lame branchiale. 40 diam.

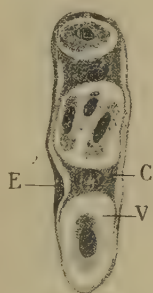


FIG. 690. — Jeune truite éclosée de puis 1 mois. Coupe d'une lamelle branchiale.

E, revêtement ectodermique ; — C, cellules conjonctives anastomosées limitant des cavités vasculaires, V, dans lesquelles on aperçoit des hématies. 650 diam.

(1) Voir BIETRIX, Thèse Paris, 1895 ; — MOROFF, *Archiv. f. mikr. Anatomie*, LX,

d'une adaption particulière de la cellule mésodermique jouant le rôle de cellule endothéliale vasculaire. Dans ces lamelles, dont l'ensemble forme une surface énorme, le sang n'est guère séparé du milieu liquide oxygéné que par un épithélium aplati.

Lorsque la respiration devient aérienne, les échanges se font par

des poumons, saccules formés par une évagination de la paroi ventrale de l'intestin antérieur. Chez beaucoup de Vertébrés, les nombreuses cavités qui dépendent du pharynx nasal jouent du reste un rôle dans la respiration.

C'est chez les Batraciens qu'on trouve les poumons les plus simples. Chez certains Urodèles, ils forment des sacs à parois absolument unies. Chez le triton, chaque poumon a la forme d'un sac très allongé dont la paroi, unie, est formée d'un stroma conjonctif contenant des fibres élastiques et des fibres musculaires lisses ; il possède une artère et une veine. Au niveau de la veine, les cellules endothéliales qui

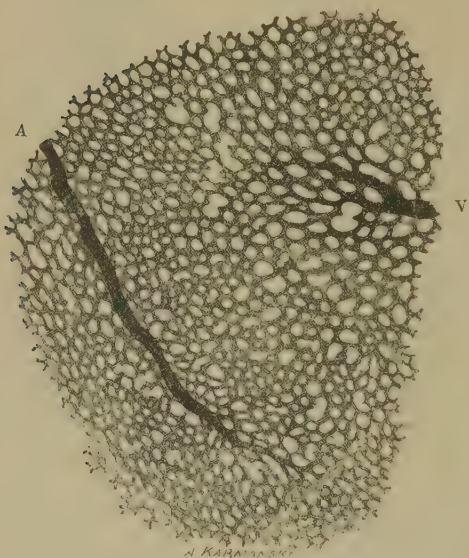


FIG. 691. — Réseau capillaire respiratoire du poumon de la grenouille verte injecté de gélatine au bleu de Prusse et fixé en état d'extension.

A, artériole afférente ; — V, veinule. 50 diam.

revêtent la surface interne du sac sont remplacées par des cellules cylindriques caliciformes et à cils vibratiles, formant ainsi une longue bandelette ciliée qui a la valeur d'une bronche ; les mouvements des cils, dirigés naturellement vers l'œsophage, peuvent y être observés avec la plus grande facilité. En dehors de la bandelette bronchique, le réseau capillaire qui repose sur la couche musculaire est revêtu de cellules épithéliales aplaties. La portion de la cellule qui contient le noyau s'enfonce le plus souvent dans la cavité formée par chaque maille du réseau, de sorte qu'au-dessus des capillaires existe seulement une mince couche de protoplasma formant la plaque endothéliale (1).

1902 ; — FAUSSEK, *Archiv. f. mikr. Anatomie*, LX, 1902 ; — OPPEL, *Anatomie comparée*, IV.

(1) Les lymphatiques sont peu développés ; ils forment cependant autour de la veine et autour de l'artère un plexus que l'on peut injecter par piqûre directe et dans lequel



Le poumon de la salamandre est déjà un peu cloisonné par l'existence de plis internes saillants. Ce cloisonnement est beaucoup plus apparent chez la grenouille dont la paroi pulmonaire est divisée en larges alvéoles par des cloisons se coupant à peu près à angle droit. Ces chambres alvéolaires ne répondent nullement aux alvéoles pulmonaires du poumon des Mammifères; en effet, le bord saillant des cloisons est garni de cellules à cils vibratiles et constitue ainsi une sorte de bronche intra-pulmonaire (1). La cavité de la chambre alvéolaire est au contraire tapissée d'un épithélium aplati: l'endothélium respiratoire. Les rapports de cet endothélium avec les capillaires sanguins sont les mêmes que chez le triton: d'une manière générale, la portion épaisse, nucléée de la cellule endothéliale s'enfonce dans une maille du réseau sanguin tandis que le reste de son protoplasma s'étale en une membrane extrêmement fine à la surface du capillaire. Cette disposition est reconnaissable déjà sur le poumon étalé et dont l'endothélium vasculaire et l'endothélium pulmonaire ont été imprégnés par l'argent; mais elle est mieux apparente sur les coupes de poumon dont le réseau sanguin a été rempli d'une masse à la gélatine.

La paroi des capillaires est formée par un endothélium dont les limites sont décelables par l'argent; on les voit bien après une injection d'une solution de nitrate d'argent ou d'une masse à la gélatine à l'argent poussée dans le bulbe artériel. Le sang que contient ces capillaires est donc séparé de l'air extérieur par deux épaisseurs de cellules

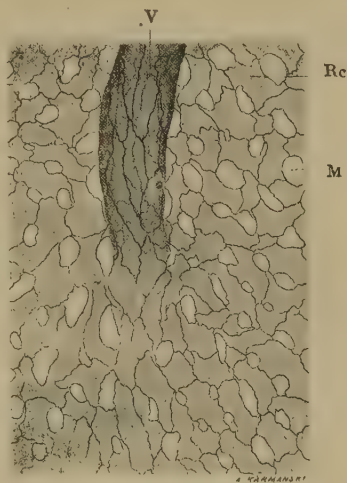


FIG. 692. — Poumon de grenouille verte dont les vaisseaux ont été injectés de nitrate d'argent et vu à plat. Réseau des capillaires pulmonaires (Rc); les contours des cellules endothéliales vasculaires sont dessinés par l'argent; le sang du réseau est repris par une petite veine pulmonaire, V; — M, mailles du réseau vasculaire comblées par la partie épaisse des cellules épithéliales pulmonaires. 150 diam.

on peut démontrer l'existence d'un endothélium dentelé caractéristique (SUCHARD, *Archives d'An. micr.*, III, 1900, et VI, 1903).

(1) E. SUCHARD, *Archives d'Anatomie micr.*, VII, 1905, et *C. R. de l'Association des Anatomistes*, VI, Toulouse, 1904. Cette disposition est plus marquée encore chez les Reptiles où le cloisonnement se complique davantage, et où la bronche intra-pulmonaire est beaucoup mieux délimitée. (Voir SUCHARD, *Archives d'An. micr.*, IX, novembre 1906).

endothéliales ; mais c'est là une paroi excessivement mince, qui est voisine de l'épaisseur d'une hématie (1).

Chez les Oiseaux et chez les Mammifères, la surface d'échange est multipliée et le poumon prend une structure spongieuse excessivement compliquée. Chez les Oiseaux, la disposition spéciale de la ventilation pulmonaire, qui doit faire appel aussi bien aux réserves d'air des sacs aériens qu'à l'air extérieur, a produit une architecture particulière caractérisée essentiellement par la communication entre elles

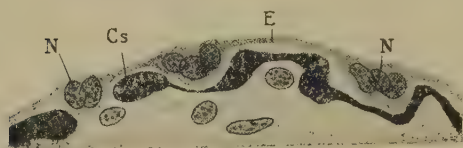


FIG. 693. — Coupe du poumon de la salamandre maculée. Rapports de l'endothélium avec le réseau vasculaire, injecté de gélatine au bleu de Prusse.

Cs, capillaire sanguin injecté ; — N, noyaux des cellules endothéliales, rassemblés dans les mailles du réseau vasculaire ; — E, portion lamelleuse des cellules endothéliales. 300 diam

de toutes les voies aériennes, suivant une disposition qu'on peut appeler réticulée, tandis que dans le poumon des Mammifères, les arborisations aériennes ne communiquent pas entre elles et sont terminales.

Chez tous cependant, les rapports des capillaires sanguins avec les cellules endothéliales sont les mêmes

que chez les Batraciens. On trouve pourtant chez les Mammifères une disposition spéciale : à côté de grandes cellules polygonales dans lesquelles on ne distingue pas de noyau, on aperçoit de petites cellules nucléées, le plus souvent groupées et situées dans les mailles du réseau capillaire. Il est probable que ces petites cellules représentent un matériel de remplacement ; elles correspondent aux cellules basales d'un épithélium pavimenteux, la plaque endothéliale sans noyau étant une cellule complètement évoluée et comparable à la cellule cornée, à la fibre cristallinienne, à l'hématie définitive. Ces modifications de l'épithélium pulmonaire, chez l'homme et chez les mammifères, doivent être considérées comme une adaption fonctionnelle, comme un perfectionnement : la cellule épithéliale n'est plus parfois qu'une lame protoplasmique d'une excessive minceur, la couche de substance vivante qui sépare le sang de l'air extérieur étant ainsi réduite au minimum possible. Cette paroi épithéliale, déjà si mince, arrive en certains points

(1) Chez les Batraciens et les Reptiles, on peut démontrer dans le poumon l'existence d'un réseau lymphatique peu développé, dont les vaisseaux ont la structure des capillaires lymphatiques et dont les principales branches accompagnent les artères et les veines. Elles forment, dans l'épaisseur des cloisons, surtout au niveau de leur bord libre, un réseau assez lâché, toujours situé plus profondément que le réseau sanguin, et qui ne joue probablement dans les échanges qu'un rôle tout à fait secondaire. (Voir SUCHARD, l. c.)

à disparaître complètement, d'où la formation de pores. Ces pores alvéolaires, particulièrement développés chez le hérisson où beaucoup de fossettes intercapillaires sont converties en trous ovalaires de 10 à 20  $\mu$ . de diamètre, existent aussi chez l'homme. En ces points, les capillaires sanguins sont au contact direct de l'air et lui présentent toute leur surface pour les échanges gazeux (1).

**Dispositions histologiques qui règlent les échanges entre le sang maternel et le sang fœtal. Nutrition de l'œuf et de l'embryon. Placenta.** — Chez la plupart des Vertébrés, l'embryon trouve dans l'œuf les réserves alimentaires nécessaires à son développement. Ces réserves acquièrent une importance considérable chez ceux qui déposent leurs œufs à terre, particulièrement chez les Oiseaux. En étudiant, chez eux, la formation du sang, nous avons vu comment le blastoderme s'étendait progressivement à la surface du vitellus de telle façon que cette réserve alimentaire est bientôt enveloppée par une membrane qui forme le sac vitellin (2). Dans cette membrane richement vascularisée, le sang affecte avec le vitellus des rapports très intimes que nous avons étudiés. La surface d'absorption est encore multipliée par la formation de plis, de franges plus ou moins compliquées, qui s'enfoncent dans le vitellus et dont les vaisseaux sanguins s'avancent ainsi jusque dans la profondeur des réserves alimentaires.

Le réseau sanguin du sac vitellin assure, de cette façon, les relations de l'embryon avec ses réserves ; mais il ne permet pas son oxygénation. Chez les Poissons téléostéens, qui déposent leurs œufs dans l'eau et qui possèdent un sac vitellin, la respiration aquatique de l'embryon est assurée, à travers la mince coque de l'œuf, par le réseau sanguin de ce sac. Chez les Reptiles et chez les Oiseaux, qui déposent leurs œufs à terre, c'est dans l'atmosphère que l'embryon doit puiser son oxygène. Au début de son développement, le réseau du sac vitellin suffit à cette tâche ; mais l'augmentation rapide du volume de l'embryon fait apparaître un nouveau perfectionnement. Une nouvelle membrane, l'allantoïde, pourvue d'un système circulatoire spécial très développé, vient s'appliquer à la face profonde de la coquille, de sorte que le sang ne se trouve plus séparé de l'air extérieur que par cette coque qui est poreuse ; ainsi est assurée la respiration (3).

(1) LAGUESSE et MARCHAND, *S. de Biologie*, 4 février 1911.  
MARCHAND, *S. de Biologie*, 3 juin 1911.

(2) Ou vésicule ombilicale, voir ch. x.

(3) Voir MATHIAS DUVAL, *Atlas d'Embryologie*, Paris, 1889.

Chez les Mammifères, le développement de l'embryon se fait dans l'organisme maternel. L'œuf a perdu ses réserves. Alors s'établissent entre la mère et l'embryon des relations particulières qui assurent à la fois la nutrition et la respiration du jeune organisme. Les membranes ovulaires ont, dans cette nouvelle fonction, un rôle analogue à celui qu'elles possédaient dans l'œuf à riche vitellus des Oiseaux; elles prennent la part la plus importante à la formation du placenta.

On trouve déjà, chez les Vertébrés inférieurs, des exemples de relation directe de l'embryon avec la mère; ces faits sont assez nombreux, bien qu'ils ne constituent que des exceptions. C'est ainsi que chez certains Batraciens anoures, les œufs pondus se développent dans des poches incubatrices formées par des replis de la peau et spécialement vascularisées (1). Chez quelques-uns même (2), dans cette poche incubatrice très développée, le stade têtard est supprimé et les jeunes, à l'état de rainettes parfaites, respirent par des branchies en forme de cloches.

Chez les salamandres vivipares (*S. atra* et *S. maculosa*), la larve se développe dans le liquide de l'utérus où elle respire par des branchies externes spéciales. Chez *S. atra*, il ne se développe en général qu'un seul œuf de chaque côté. Dans l'utérus, la larve résorbe d'abord son propre vitellus; puis elle se nourrit en absorbant par la bouche la bouillie vitelline formée par la destruction des autres œufs. Lorsque ces réserves sont épuisées, les branchies externes absorbent les fluides nutritifs contenus dans l'utérus et jouent un rôle comparable aux villosités choriales de l'œuf des Mammifères. Il est possible que la surface cutanée participe à ces échanges.

Chez certains poissons, il existe des poches incubatrices cutanées comme celles des Batraciens (3); mais c'est surtout chez les Sélagiens qu'on trouve des exemples de relations directes de l'organisme foetal et de l'organisme maternel. Parfois le sac vitellin s'unit aux plis de la muqueuse utérine, formant l'ébauche d'un placenta.

Un véritable placenta, vascularisé par le sac vitellin et par l'allantoïde, existe chez certains Sauriens vivipares; mais c'est seulement chez les Mammifères que cet organe atteint tout son développement. Chez eux, du reste, on trouve tous les stades de sa complication progressive.

Les plus inférieurs des Mammifères possèdent de gros œufs riches en

(1) *Pipa americana*.

(2) Rainettes marsupiales de l'Amérique du sud (*Nototrema*). Cf. BOULENGER, *les Batraciens*, p. 169.

(3) *Siphonostoma*.



vitellus (Monotrèmes). Chez les Marsupiaux, le chorion ne pousse pas de franges et il ne se forme pas de placenta véritable; les relations de l'œuf avec la muqueuse utérine se font par le réseau sanguin du sac vitellin (omphalo-chorion) et par ceux de l'allantoïde (allanto-chorion). Mais l'insuffisance du développement chorial explique que les jeunes naissent peu formés : ils achèvent leur développement dans la poche maternelle. Chez certains d'entre eux, le chorion, bien que ne portant pas de franges, possède un épithélium bien développé; les vaisseaux arrivent surtout du sac vitellin (vésicule ombilicale); c'est ce qu'on a nommé quelquefois un placenta omphaloïde. Chez tous les autres mammifères, le sac vitellin s'atrophie de bonne heure et ce sont les vaisseaux allantoïdiens qui, d'une manière plus ou moins compliquée, assurent la vascularisation du chorion (allanto-chorion) et la formation du placenta (placenta allantoïdien).

C'est chez le Porc qu'on trouve le type le plus élémentaire de placenta. Le sac chorial dont la paroi externe est formée par l'ectoderme de l'œuf, est extrêmement allongé et peu adhérent à la muqueuse utérine dont on le détache facilement.

A la surface, on aperçoit de petites franges vascularisées qui s'accrochent exactement à des cavités de même forme de la muqueuse utérine, dans lesquelles elles s'emboîtent exactement. L'épithélium chorial et l'épithélium utérin subsistent; la muqueuse utérine n'a subi d'autre modification que son augmentation d'épaisseur, sa vascularisation plus riche, un certain degré d'œdème de son tissu conjonctif.

Entre les deux épithéliums, on trouve, sur les coupes intéressant à la fois l'utérus et la paroi de l'œuf, un liquide transsudé et aussi sécrété par les glandes de la muqueuse utérine (lait utérin, embryotrophe). Les franges choriales sont en rapport direct avec le liquide nourricier, qu'elles résorbent. Les rapports entre les vaisseaux du chorion et ceux de l'utérus sont en somme assez éloignés : ces vaisseaux sont séparés par les deux épithéliums et par une couche de

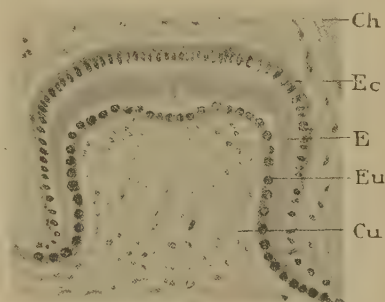


FIG. 694. — Œuf de porc contenant un embryon de 27 millimètres. Coupe à travers le chorion et la muqueuse utérine pour montrer leur mode d'intrication.

*Ch*, tissu conjonctif chorial; — *Ec*, ectoderme chorial — *Eu*, épithélium utérin; — *E*, embryotrophe, situé entre l'épithélium chorial et l'épithélium utérin; — *Cu*, tissu conjonctif d'un pli de la muqueuse utérine. 230 diam. D'après GROSSER.

tissu conjonctif chorial et une couche de tissu conjonctif de la muqueuse utérine (1).

Une union du même genre existe chez les Ruminants entre l'œuf et l'utérus ; mais l'intrication des villosités choriales avec les saillies de la muqueuse utérine se complique beaucoup en certains points. Chez eux (vache, brebis, cerf, etc.), le chorion est lisse dans la plus grande partie de son étendue ; les franges choriales sont groupées en certains points ; ces groupes de franges forment les cotylédons. En regard de ces cotylédons, la muqueuse utérine présente des saillies opposées, les caroncules, dont les excroissances s'intriquent d'une manière plus ou moins compliquée avec celles des cotylédons. L'épithélium utérin ne disparaît pas. Entre lui et l'épithélium chorial existe aussi un « lait utérin », produit de sécrétion de la muqueuse utérine, sorte d'émulsion riche en albuminoïdes et en graisses. Les cellules de l'épithélium chorial (épithélium nourricier, ectoderme chorial, trophoblaste) sont le plus souvent unies en un syncytium, de même que celles de l'épithélium utérin (syncytium embryonnaire, symplasma maternel). Les villosités choriales sont plongées dans le liquide nourricier comme une branchie dans l'eau, comme une villosité intestinale dans le chyme. Comme chez le porc, les relations entre le sang fœtal et le sang maternel, chez les Ruminants, sont donc assez indirectes.

Les placentas que nous venons d'étudier ne sont pas, à proprement parler, de vrais placentas. Malgré leur complication apparente, ils sont, en somme, comme structure, assez simples. Ils sont constitués par un simple accollement de l'ectoderme ovulaire et de la muqueuse utérine, accollement dont la surface de contact et d'absorption est seulement multipliée par des plis et des franges ; les modifications de structure sont minimales. Au contraire, chez les Carnassiers, les Insectivores, les Rongeurs, les tissus de l'embryon et les tissus maternels subissent des modifications considérables qui consistent surtout dans la disparition de l'épithélium utérin et dans l'ouverture des vaisseaux de la muqueuse utérine, de sorte que les villosités choriales arrivent à plonger directement dans le sang maternel. Il se forme ainsi un vrai placenta.

Chez les Carnassiers, chez le chien et le chat par exemple, on observe le commencement de cette disposition. L'épithélium subsiste au niveau des énormes cavités glandulaires de la muqueuse utérine ;

(1) Voir GROSSER, *Vergleichende Anatomie und Entwicklungsgeschichte der Eihäute und der Placenta*. Wien und Leipzig, 1909 ; — KOLSTER, *An. Hefte*, XX, 1903 ; — BUJARD, *Bibliographie anatomique*, XVI, 1907.

mais au sommet des cloisons qui séparent ces glandes, l'épithélium utérin disparaît; c'est à ce niveau que se fait le contact entre le tissu utérin, et l'épithélium chorial. Celui-ci, au lieu de rester simple comme chez le porc, se développe d'une manière considérable; ses cellules perdent leurs limites, forment un syncytium qui végète et constitue des boyaux anastomosés rappelant l'aspect de certains épithéliomas cutanés. Entre ces boyaux épithéliaux se trouve le tissu conjonctif chorial contenant des branches vasculaires. Quant aux vaisseaux utérins, ils s'enfoncent dans les cloisons conjonctives qui séparent les glandes utérines, et comme ils ne trouvent plus d'épithélium pour leur barrer le chemin, ils s'avancent jusqu'au milieu du syncytium fœtal et à son contact direct. On a beaucoup discuté pour savoir ce que devenait, chez ces animaux, l'épithélium utérin et l'endothélium des vaisseaux maternels. Il est à peu près certain que l'épithélium utérin disparaît dans les points que nous avons indiqués. En revanche, l'endothélium des vaisseaux maternels subsiste, de sorte qu'entre le sang fœtal et le sang maternel

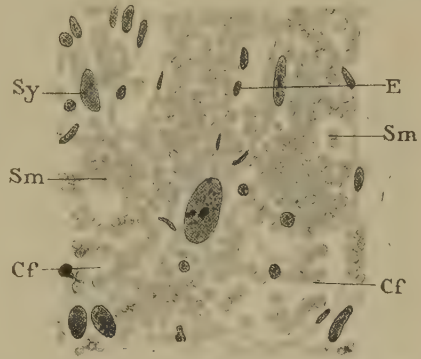


FIG. 7695. — Coupe du placenta du rat. Rapports du sang fœtal et du sang maternel. Cf, capillaires contenant le sang du fœtus; — E, endothélium limitant les capillaires fœtaux; Sm, sinus maternels limités par le syncytium, Sy, dont on reconnaît les volumineux noyaux. Les globules rouges du fœtus se distinguent nettement de ceux de la mère par leurs dimensions beaucoup plus grandes. 320 diam. D'après GROSSER.

existent deux parois vasculaires et le syncytium, c'est-à-dire l'ectoderme ovulaire proliféré. Ces relations étroites entre les deux sangs permettent l'hématose; de plus, il s'en produit d'autres qui assurent la nutrition de l'embryon. Le syncytium fœtal prolifère et envoie des bourgeons épithéliaux qui plongent dans la cavité des glandes utérines; celles-ci sont remplies de produits de destruction, de produits de sécretion, auxquels s'ajoute, en certains points, du sang extravasé. Ces matériaux nutritifs sont absorbés par l'ectoderme chorial. Celui-ci acquiert ainsi, dans la formation du placenta, un rôle nourricier considérable, d'où le nom de *trophoblaste* que lui a donné *Hubrecht*. L'épithélium utérin, détruit au niveau des crêtes séparant les glandes, fait partie de ce matériel nourricier résorbé. Enfin le sang maternel extravasé forme en certains points de véritables hématomes, et tout le monde s'ac-

corde à lui faire jouer le rôle d'une substance alimentaire pour le fœtus (1).

Chez les Rongeurs, ce rôle nourricier de l'ectoderme chorial, tout à fait comparable à celui des branchies cutanées de certains Batraciens, se voit encore avec plus d'évidence. Chez ces animaux, le placenta (2) qui, chez les Carnassiers, était limité à une surface cylindrique de l'œuf, prend une forme discoïde.

Chez le lapin, l'œuf se fixe à la muqueuse utérine à la fin du 8<sup>e</sup> jour ou au début du 9<sup>e</sup>. Cette fixation se fait, du côté de l'embryon, au niveau du fer à cheval placentaire, constitué par un épaissement de l'ectoderme chorial. Du côté utérin, la fixation est préparée aussi par des modifications de la muqueuse. Bien avant la fixation de l'œuf, la muqueuse qui tapisse la corne utérine présente des plis longitudinaux au nombre de six. Deux de ces plis prennent un développement considérable et forment les cotylédons utérins, sortes de coussinets ovaires, séparés par un interstice dans lequel se trouve ordinairement couché l'embryon (3).

L'ectoderme chorial, au niveau des renflements utérins, s'épaissit et devient un organe de nutrition (*trophoblaste*). Il constitue l'élément fondamental du placenta (*ectoplacenta*); les limites cellulaires disparaissent; il se forme un syncytium (*syncytium chorial*). Du côté de l'utérus se produisent aussi des modifications : dans l'épithélium utérin, les limites cellulaires cessent aussi d'être visibles; il se forme un syncytium (*syncytium* ou *symplasme maternel*) qui disparaît en partie et ne subsiste bientôt que dans le fond des cryptes glandulaires (4). En même temps, de profondes modifications se sont produites dans l'épaisseur de la muqueuse; elles consistent surtout dans un développement considérable des vaisseaux et dans une multiplication et une hypertrophie des cellules conjonctives qui deviennent les *cellules déciduales*. A ce moment (milieu du 9<sup>e</sup> jour) l'œuf est fixé. L'ectoderme chorial (syncytium embryonnaire) pénètre dans l'intérieur des cryptes glandulaires dont l'épithélium (symplasme maternel) disparaît graduellement; il arrive au contact du tissu conjonctif des vaisseaux utérins; il végète avec l'activité d'une tumeur épithéliale ou d'un parasite; devant lui, les éléments sont résorbés et disparaissent. Les vaisseaux utérins sont ouverts et le sang maternel s'intro-

(1) Voir MATHIAS DUVAL, *J. de l'Anatomie*, 1893, 1894 et 1895 ; — GROSSER, *l. c.*

(2) MATHIAS DUVAL, *J. de l'Anatomie*, 1889, 1890, 1891, 1892 ; — GROSSER, *l. c.*

(3) Voir ch. x.

(4) La fusion et la division nucléaire directe par fission semblent intervenir toutes les deux dans la formation de ces syncytiums ou plasmodes.



duit dans les espaces du syncytium embryonnaire; celui-ci finit par former un réseau dont les mailles contiennent le sang maternel : ce sont les *espaces sanguins maternels*, limités par un épithélium foetal transformé qui remplace l'endothélium vasculaire. Les lacunes sanguines maternelles sont ainsi creusées dans l'épithélium foetal. A ce stade, les vaisseaux embryonnaires ne jouent qu'un rôle secondaire; les échanges peuvent se faire directement entre le sang maternel et les tissus de l'œuf. Cependant, le grand développement de l'aire vasculaire, chez le lapin, assure une surface de contact très grande entre le sang maternel et le sang contenu dans le réseau vitellin, surtout au 10<sup>e</sup> jour.

A partir du 11<sup>e</sup> jour, de nouvelles modifications apparaissent qui consistent essentiellement dans la pénétration de l'épithélium chorial par les vaisseaux de l'allantoïde. Celle-ci atteint la face profonde de l'ectoplacenta, s'y étale et envoie entre ses bourgeons du tissu conjonctif et des vaisseaux. Ceux-ci ont donc, avec l'épithélium chorial épaissi, les mêmes rapports que les vaisseaux des papilles du derme avec l'épiderme et que les vaisseaux de la branchie cutanée avec l'épithélium qui la recouvre. Les rapports du sang maternel avec les vaisseaux sont les mêmes que ceux de l'eau ambiante avec les vaisseaux de la branchie. Vers la fin de la gestation (25<sup>e</sup> au 30<sup>e</sup> jour) le syncytium embryonnaire formant la paroi des lacunes sanguines maternelles subit une régression, de sorte qu'en certains points le sang maternel est directement au contact de l'endothélium des vaisseaux du fœtus (1).

Les faits sont les mêmes, essentiellement, chez le cobaye (2). Ici, la fixation de l'œuf est préparée par des modifications considérables de la muqueuse utérine. Elle constitue, en effet, un renflement énorme qui, à partir du 9<sup>e</sup>-10<sup>e</sup> jour, enveloppe complètement tout l'œuf qui s'y trouve contenu comme un parasite dans une gale. Ce renflement constitue une puissante *caduque réfléchie*, dans laquelle les vaisseaux et les cellules conjonctives (cellules déciduales) subissent les mêmes modifications que dans les cotylédons de la lapine.

(1) Le placenta nous offre les exemples les plus intéressants de réseaux vasculaires situés au contact direct d'un épithélium. Dans l'oreille interne, dans l'épithélium pigmenté du canal cochléaire, on observe un réseau vasculaire situé dans l'épaisseur même de l'épithélium. (Voir RANVIER, *Traité technique*, 2<sup>e</sup> éd., p. 768). Les vaisseaux gardent leur paroi propre au contact de l'épithélium. Dans l'intestin du protoptère, LAGUESSE (*S. de Biologie*, 24 mai 1890) a décrit aussi des vaisseaux intra-épithéliaux. DANTSCHAKOFF (*Am. J. of Anatomy*, XXI, 1917), a signalé une disposition analogue dans l'allantoïde du poulet.

(2) Pour cette description, se reporter aux figures du ch. x.

A ce moment, l'œuf a une forme cylindrique; il a subi l'invagination aboutissant à l'inversion apparente des feuillettes et la paroi extérieure de la vésicule ombilicale a disparu presque entièrement. Au pôle opposé à l'embryon, l'ectoderme, épais et transformé en un syncytium, est creusé de cavités dans lesquelles, l'épithélium utérin ayant disparu, pénètre directement le sang maternel, comme chez le lapin; il forme ainsi un ectoplacenta. Le cône ectoplacentaire plonge



FIG. 696. — Coupe du placenta du rat.

*Cf*, capillaires fœtaux; — *Sm*, sinus sanguins maternels; — *Sy*, syncytium chorial. D'après MATHIAS DUVAL.

dans une hémorragie maternelle et le sang maternel est au contact direct de l'épithélium chorial. A ce stade, l'œuf est nourri, non seulement par le sang maternel à travers le syncytium embryonnaire, mais par les liquides exsudés de l'épaisse caduque réfléchie qui enveloppe entièrement le cylindre ovulaire et se trouve au contact de l'endoderme.

C'est, comme nous l'avons vu, au 14<sup>e</sup> jour qu'apparaissent les premières cellules sanguines. L'allantoïde, déjà bien visible à ce moment comme un petit bourgeon caudal, s'avance vers le pôle ectoplacentaire de l'œuf dont la face profonde est déjà recouverte par le mésoderme. L'allantoïde, formée par un bourgeon mésodermique vascularisé s'accôle, au 18<sup>e</sup> jour, au tissu mésodermique qui tapisse le fond de la

capsule ectoplacentaire. Les capillaires allantoïdiens pénètrent avec le tissu conjonctif dans les interstices de l'ectoplacenta de sorte que ces vaisseaux ne sont séparés du sang maternel que par une mince épaisseur de tissu conjonctif et par le syncytium embryonnaire. C'est ce qu'on peut observer aussi chez le rat. Vers la fin de la gestation, chez le cobaye comme chez le lapin, la paroi ectodermique des lacunes maternelles s'atrophie en certains points, de sorte que, par places, l'endothélium des vaisseaux fœtaux est au contact direct du sang maternel. En même temps, la caduque réfléchie, qui, à partir du 15<sup>e</sup> jour avait commencé à s'atrophier, a continué son mouvement de régression. Il est probable que du 15<sup>e</sup> au 25<sup>e</sup> jour, les matériaux qui la constituent sont en partie résorbés par l'endoderme vitellin immédiatement à son contact et par le feuillet vasculaire sous-jacent et qu'elle contribue à assurer la nutrition de l'œuf; de sorte que pendant cette période, les vaisseaux vitellins jouent ici un rôle analogue à celui qu'ils ont chez les Oiseaux mais d'une manière différente, les matériaux alimentaires n'étant pas

contenus dans l'œuf, mais en dehors de lui. Pendant le deuxième mois de la gestation, la caduque ne forme plus à l'œuf qu'une enveloppe très mince; le fœtus est nourri exclusivement aux dépens du placenta.

Comme l'œuf du cobaye, l'œuf humain est, dans les premiers stades de son développement, complètement enveloppé par la muqueuse utérine qui lui forme une épaisse enveloppe, une *caduque réfléchie* ou capsulaire. Cette muqueuse, épaissie, subit les modifications que nous connaissons déjà et qui consistent essentiellement dans l'hypertrophie des vaisseaux et des glandes et dans la transformation des cellules conjonctives en cellules déciduales.

A ce premier stade, qui correspond à peu près à la 2<sup>e</sup>-3<sup>e</sup> semaine, l'œuf humain, entouré de tous côtés par le tissu utérin dans lequel il est incrusté comme un parasite, et limité par l'ectoderme épaissi (*ectoderme chorial, trophoblaste*), plonge dans une

véritable hémorragie maternelle dont le sang pénètre dans les mailles ou lacunes du syncytium embryonnaire. Bientôt l'ectoderme chorial est pénétré par le mésoderme de l'œuf; il apparaît des villosités dont l'axe est constitué par du mésenchyme et dont le revêtement est formé par le syncytium; elles baignent directement dans le sang maternel. Ces villosités sont ensuite vascularisées par des vaisseaux venus des artères ombilicales ou chorio-placentaires. Celles-ci partent de la portion caudale des aortes primordiales et suivent les deux côtés du canal allantoïdien (1); elles arrivent à la face profonde du chorion et

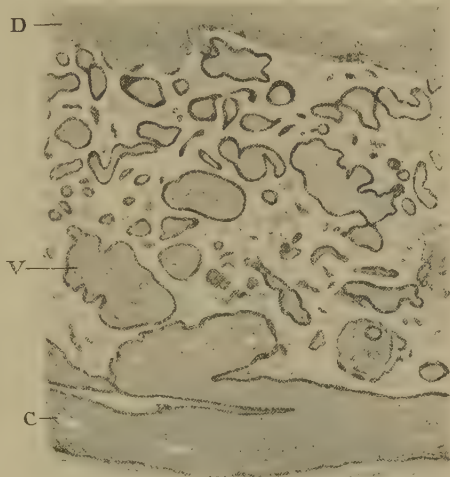


FIG. 697. — Coupe à travers l'ébauche placentaire d'un œuf humain du 2<sup>e</sup> mois; embryon de 28 mm.

C, chorion; — V, villosités choriales, revêtues de l'épithélium chorial et plongeant dans les lacs sanguins maternels (espaces intervilloux); — D, décidua capsulaire revêtue, du côté des lacs sanguins maternels, par l'ectoderme basal. 25 diam. D'après GROSSER.

(1) Aussi les nomme-t-on parfois artères allantoïdiennes, bien qu'elles n'appartiennent pas à l'allantoïde. Quant aux artères de la vésicule ombilicale, ce sont les artères vitellines ou omphalo-mésentériques. La vésicule ombilicale ou sac vitellin a chez l'homme une existence très éphémère et s'atrophie rapidement.

donnent des rameaux à ses villosités. Sur une coupe transversale d'une villosité, on distingue, au centre, un tissu muqueux contenant quelques leucocytes et des capillaires contenant le sang fœtal. A la périphérie, la villosité est limitée par un épithélium où l'on distingue : une couche profonde (couche de Langhans) formée de cellules cubiques (1), une couche superficielle dans laquelle les limites cellulaires n'existent plus ; elle est représentée par une rangée de noyaux dans un protoplasma indivis, c'est le *syncytium*. Après de longues discussions, on s'entend aujourd'hui pour considérer ces

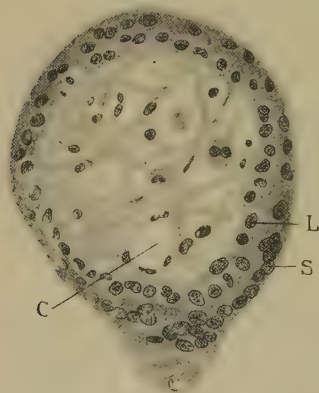


FIG. 698. — Œuf humain du 2<sup>e</sup> mois. Coupe d'une villosité chorale. Détail de la figure précédente.

L, couche basale de l'épithélium chorale (couche de Langhans); — S, couche syncytiale; — C, capillaire sanguin. 265 diam. D'après GROSSEN.

deux couches comme appartenant à l'ectoderme chorial. A la limite du syncytium, on a décrit une bordure en brosse comparable à celle de certaines cellules glandulaires ; dans le protoplasma, on trouve de fines gouttelettes de graisse, des granulations colorables de nature indéterminée et des mitochondries.

Les extrémités des villosités ne sont pas libres, mais elles adhèrent à une masse épithéliale périphérique, indivise, couche syncytiale qui dépend de l'ectoderme chorial et se continue directement avec le syncytium qui recouvre les villosités. Cette couche ectodermique qui est au contact direct de la muqueuse utérine, représente donc la portion périphérique du trophoblaste, qui n'a pas été pénétrée par les bourgeons mésodermiques vasculaires. De place en place, cette masse syncytiale corticale est interrompue par les lacs sanguins maternels dont elle forme la paroi. Ici encore le sang maternel est directement au contact de l'ectoderme de l'œuf.

La plupart des villosités ou franges choriales sont fixées ainsi par leur tête à la masse syncytiale corticale (ou basale), formant des sortes de colonnettes (crampons villeux). Il est probable qu'un certain nombre de villosités ont une extrémité libre, flottante ; mais dans les jeunes œufs tout au moins, le fait est difficile à démontrer.

(1) Certains auteurs ont décrit une basale sur laquelle s'appuieraient les cellules de Langhans ; mais elle est en général peu développée. (Voir DE KERVILT, *S. de Biologie*, 6 janvier 1917.)



L'ectoderme enveloppant les villosités aussi bien que celui qui forme la couche corticale (*ectoderme basal*) montre souvent des bourgeons irréguliers qui peuvent se pédiculiser, devenir libres et former, dans le sang des lacs maternels, de grosses plasmodies. Ces bourgeons sont le résultat d'un phénomène de croissance et non, comme on l'a dit, l'expression de l'amiboïsme du syncytium. Ces masses sont destinées à disparaître. Leur destruction met en liberté dans le sang maternel des substances fœtales protoplasmiques (1).

Entre les villosités, au milieu des espaces intervillositaires, on trouve de place en place, des masses épithéliales irrégulières, qui unissent les extrémités de certaines franges choriales ; ce sont les *îlots cellulaires*. La partie profonde de ces masses épithéliales est ordinairement formée de cellules distinctes tandis qu'à la périphérie, elles bourgeonnent et forment des plasmodies. Ces îlots épithéliaux sont des restes de l'ectoderme chorial ; ils ont la même signification que la couche ectodermique périphérique.

Les villosités du chorion sont d'abord répandues sur toute la surface de l'œuf (*chorion frondosum*, chorion chevelu), mais elles sont plus développées du côté de la base d'implantation (*decidua basale*). C'est là que se forme le placenta. Du côté opposé, c'est-à-dire du côté de la *decidua capsulaire* ou réfléchie, les villosités ne tardent pas à s'atrophier tandis qu'elles se développent considérablement du côté de l'embryon pour former le placenta. Elles bourgeonnent, se ramifient, se compliquent. De nouvelles villosités se forment par irruption du mésoderme vascularisé dans l'intérieur de l'ectoderme cortical qui se régularise et s'amincit. Malgré leurs ramifications, les villosités ne s'anastomosent pas entre elles.

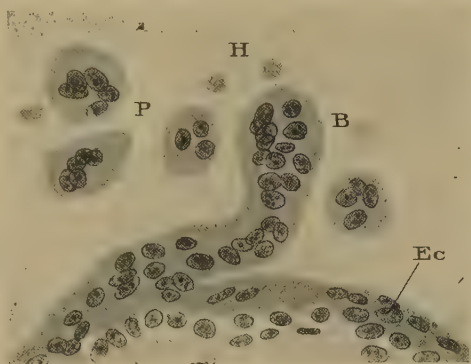


FIG. 699. — Œuf humain de 2 mois environ. Coupe à travers l'ébauche placentaire. Formation de cellules géantes libres dans le sang maternel.

Ec, épithélium recouvrant une villosité chorial ; — B, bourgeon formé par l'épithélium chorial ; — P, masses plasmodiales formées par des bourgeons de l'épithélium chorial devenus libres ; elles plongent dans le sang maternel des espaces intervillositaires ; — H, hématies maternelles libres dans les espaces intervillositaires. 100 diam.

(1) Ce fait a été le point de départ de la recherche des réactions de défense. Voir ch. VIII.

Le placenta complètement développé n'a pas une structure différente de celle que nous venons d'analyser. L'augmentation de volume de l'organe, la complication des villosités, la dilatation des espaces intervillositaires, l'adhérence plus intime à la muqueuse utérine, la division de la masse placentaire en territoires par des travées conjonctives, la formation d'un sinus veineux marginal, etc., sont des phénomènes, en somme, accessoires. Du point de vue de l'histophysiologie, la structure fondamentale reste la même : la villosité baigne directement dans le sang maternel.

Comme tout organe en voie de croissance rapide, le placenta présente, à côté de phénomènes de prolifération, des phénomènes de régression. Autour des franges, le trophoblaste se raréfie, et la couche cellulaire basale disparaît en partie. En même temps, la dégénérescence des îlots cellulaires et de la couche ectodermique périphérique, produit des masses homogènes dans lesquelles les éléments cellulaires se nécrosent et se raréfient.

On voit que le placenta, tel que nous venons de le décrire, tel qu'il est généralement compris aujourd'hui, est avant tout un organe d'origine embryonnaire. Les modifications considérables que subit la muqueuse utérine à la base d'implantation, n'interviennent pas directement dans la structure de l'organe placentaire. Celui-ci est essentiellement constitué par les villosités choriales plongeant directement dans le sang maternel. Cette disposition amène les relations les plus intimes entre les deux sangs. Chez les Pachydermes et les Ruminants, les deux sangs sont contenus dans des capillaires qui ont conservé leur paroi, et qui sont séparés par du tissu conjonctif et par une double barrière épithéliale (ectoderme ovulaire, épithélium utérin). Chez les Rongeurs, les vaisseaux utérins perdent leur paroi propre et le sang maternel est contenu dans la masse même de l'ectoderme embryonnaire. Celui-ci se réduit de plus en plus à la fin de la parturition, au point qu'en certaines places, l'endothélium des capillaires fœtaux est directement au contact du sang maternel. Les Carnassiers présentent une disposition intermédiaire à celle des Ruminants et à celle des Rongeurs : l'épithélium utérin disparaît, au moins partiellement, mais l'endothélium des vaisseaux utérins subsiste ; on trouve entre les deux sangs, l'ectoderme chorial et deux parois vasculaires. La disposition qu'on observe chez l'homme est la même que chez les Rongeurs. Il ne reste plus au contact du sang maternel que l'ectoderme chorial et la paroi vasculaire embryonnaire ; l'ectoderme lui-même, le trophoblaste, par places, disparaît.

La situation des villosités choriales, au point de vue physiologique,

est comparable à celle de la villosité intestinale dans le milieu nutritif intestinal ou à celle de la branchie dans l'eau environnante. Les échanges gazeux se font, entre les deux sangs, comme au niveau de la branchie.

Les substances très dialysables, sels et sucres, peuvent passer par de simples phénomènes d'osmose (1). Mais toute une série de substances et en particulier les graisses et les substances albuminoïdes, subissent probablement, au moment de leur passage, des modifications chimiques comparables à celles qui se passent, au moment de l'absorption, dans la villosité intestinale. L'épithélium qui recouvre la frange choriale joue là certainement un rôle actif, rôle analogue à celui de l'épithélium intestinal dans l'absorption, et auquel s'ajoute l'activité de l'endothélium du vaisseau fœtal, particulièrement importante dans les points où l'épithélium s'atrophie et disparaît ; cet endothélium est comparable alors à celui des capillaires lymphatiques au sein du plasma interstitiel conjonctif.

Il y a cependant entre la villosité intestinale et la branchie une différence importante. L'eau dans laquelle plonge la branchie contient l'oxygène à l'état dissous. Dans le sang, au contraire, ce n'est que la centième partie de l'oxygène environ qui se trouve dissoute dans le plasma ; la plus grande partie (99 p. 100 environ) est fixée sur les globules rouges à l'état de combinaison oxyhémoglobique. Pour que l'oxygène de la mère se fixe sur les hématies du fœtus, il faut donc que l'oxyhémoglobine maternelle soit décomposée et que son oxygène, libéré, passe dans le sang fœtal. On a fait intervenir, dans ce phénomène, des ferments oxydants, qu'on a trouvé, en effet, dans le tissu placentaire. En réalité, nous sommes encore très mal renseignés sur ces phénomènes et nous ignorons leur mécanisme exact. Le passage de l'oxygène et de l'acide carbonique est dû à la différence de leur tension respective dans les deux sangs. Dans le cas d'asphyxie de la mère, le sang du fœtus peut céder de l'oxygène au sang maternel.

Dans l'empoisonnement par l'oxyde de carbone, le gaz toxique passe dans le sang du fœtus et la proportion de gaz, dans le sang maternel et dans le sang fœtal, peut s'égaliser (2). Le même fait se produit au niveau des branchies. Le sang d'une carpe placée dans de l'eau contenant en dissolution de l'hémoglobine oxycarbonée, se

(1) Il en est de même de l'alcool, de l'éther, du chloroforme, etc. Voir, pour les phénomènes de dialyse au niveau du placenta : NICLOUX, *S. de Biologie*, 1899, 1906, 1908 ; Th. Paris, 1900 ; *l'Obstétrique*, 1909, et *Exposé des titres*, Paris, 1910.

(2) GRÉHANT et QUINQUAUD, *C. R. Ac. des Sc.*, 30 juillet 1883 ; — NICLOUX, *S. de Biologie*, 29 juin 1901 ; *C. R. Ac. des Sc.*, 1901 ; *l'Obstétrique*, 1909.

charge d'oxyde de carbone. Le résultat est le même, si les branchies du poisson baignent dans de l'eau salée contenant des globules oxycarbonés (1). L'hémoglobine oxycarbonée peut donc être dissociée au niveau des branchies qui se comportent ici comme le placenta.

Malgré quelques observations intéressantes, nous savons très peu de choses du passage des substances solubles, de la graisse et des colloïdes. Il est probable que le fœtus bénéficie pour la plus grande part de la fonction glycogénique de la mère, c'est-à-dire que le sucre qu'utilise le fœtus lui viendrait directement du sang maternel. Cependant nous savons, depuis *Cl. Bernard*, que du glycogène se trouve en abondance dans le placenta; mais il existe surtout dans les cellules déciduales, par conséquent dans les tissus maternels (2).

Dans l'épithélium qui recouvre les franges choriales, les méthodes microscopiques mettent facilement en évidence de la graisse. On la voit sous forme de fines granulations qui peuvent confluer en gouttelettes. Ces granulations n'existent pas dans les couches les plus superficielles du syncytium; par contre on les voit nombreuses au-dessous des noyaux dans la partie basale des cellules et jusque dans le tissu conjonctif; mais leur apparition dans la lumière des vaisseaux fœtaux est extrêmement rare. L'accumulation de ces granulations graisseuses dans la partie profonde de l'épithélium rappelle d'une manière frappante celle que nous avons décrite plus haut dans l'épithélium de la villosité intestinale. On peut donc supposer que l'épithélium chorial, et à son défaut, l'endothélium des vaisseaux fœtaux, joue, comme l'épithélium intestinal, un rôle dans la décomposition et la reconstitution des graisses. Les graisses neutres, dans le sang de la mère, sont en petite quantité (3). La graisse, dans le sang, est surtout décomposée, ou à l'état de savon, par conséquent d'émulsions ultra-microscopiques. L'épithélium de la villosité, absorberait la graisse en cet état et la reconstituerait à l'état de graisse neutre qu'on trouve dans le tissu conjonctif de la villosité; elle serait de nouveau saponifiée

(1) NICLOUX, *S. de Biologie*, 9 novembre 1901; — L. CAMUS et NICLOUX, *S. de Biologie*, 20 juin 1903.

(2) MARSHALL, *The Physiology of Reproduction*. London, 1910; — LANGHANS, *Virchow's Archiv*, CXX, 1890; — GRAMER, *Zeitschrift f. Biologie*, XXIV, 1888; — DRIESSEN, *Archiv f. Gynäk.*, LXXXII, 1907.

(3) Chez beaucoup d'animaux, les vaisseaux fœtaux, se trouvent, à travers l'ectoderme chorial, en rapport avec de grandes quantités de graisses émulsionnées provenant de la destruction de l'épithélium utérin; cette graisse constitue, avec du sang, des leucocytes, une nourriture pour l'embryon « l'embryotrophe » appelé quelquefois encore « lait utérin ». Voir HOFBAUER, *Grundsätze einer Biologie der menschlicher Plazenta mit besonderer Berücksichtigung der Fragen der fötalen Ernährung*, Wien und Leipsig, 1905. Cf. aussi GUILLEMET, Th. Paris, 1920 et KOLSTER, *An. Hefte*, XX, 1903 et XL, 1909.



à son passage dans le sang fœtal. Ce sont là des questions encore mal élucidées.

L'existence de réactions microchimiques faciles à reconnaître a porté les expérimentateurs à rechercher le mode de passage du fer. Cette recherche a beaucoup d'intérêt, car de nombreuses observations, faites surtout chez les Ruminants et les Carnassiers, mais aussi chez les Rongeurs et chez l'homme, tendent à nous faire penser que le sang maternel en nature peut servir de substance alimentaire pour l'embryon. L'étude de jeunes placentas humains a permis de retrouver le fer dans les villosités chorales, à l'état de grains de bleu de Prusse sous l'épithélium. Dans les stades plus avancés, cette réaction est moins énergique; mais c'est encore sous l'épithélium qu'on retrouve les grains bleus. Il y a dans ces observations une analogie frappante avec celles qui ont été faites au niveau de l'intestin. Il est probable que ce fer provient de la destruction des globules rouges des extravasats sanguins et peut-être même du sang des lacs sanguins (espaces intervillex).

Chez un grand nombre de mammifères, le sang maternel, en dehors des substances diverses qu'il apporte à l'embryon par le plasma, paraît jouer en nature le rôle d'un aliment. Il constitue alors l'*embryotrophe* qu'on a appelé parfois *hématique* pour le distinguer de celui qui est formé surtout des résidus de l'épithélium utérin détruit et qui apparaît comme une émulsion blanchâtre, contenant de la graisse et des leucocytes (*lait utérin*). L'embryotrophe hématique est formé par des hémorragies naturelles; son type le plus constant et le mieux connu est la bordure verte du placenta de la chienne; on l'a bien étudié aussi chez le chat et la brebis. Dans ces hémorragies, les globules rouges se détruisent et l'hémoglobine mise en liberté se décompose et forme des pigments biliaires. Les cellules épithéliales des villosités chorales absorbent ces produits de destruction des hématies maternelles; dans leur portion supra-nucléaire, on retrouve des grains et des cristaux formés d'hématoidine et de biliverdine. A la base des cellules et dans le stroma de la villosité, on trouve du pigment ocre donnant les réactions micro-chimiques du fer (1). L'embryotrophe hématique apporte ainsi au fœtus le fer destiné à la formation de ses tissus et de son sang; il l'aide à constituer la réserve de fer, dont le nouveau-né a besoin pour compenser la pauvreté de l'alimentation lactée en fer.

Les substances colloïdales, comme l'argent colloïdal, ne semblent

(1) HASSAN EL DIWANY, *S. de Biologie*, 29 novembre 1919 et Th. sc. Paris, 1919.

pas passer à travers le placenta. Les observations et les expériences faites sur le passage des albuminoïdes laissent penser qu'ici, comme au niveau de l'intestin, les albumines ne passent pas en nature et qu'elles sont fragmentées et reconstituées à leur passage ; mais ce sont là encore des questions peu connues (1).

On a fait intervenir dans ces échanges l'activité des leucocytes, agissant à la fois par leur pouvoir phagocytaire, leur mobilité et leurs ferments. Mais cette théorie, qui a été surtout soutenue par *Rauber*, ne peut être conservée. Les leucocytes sont très peu nombreux dans les franges chorales, exceptionnels dans l'épithélium qui les recouvre. Peut-être jouent-ils un certain rôle par leurs ferments ; mais ils n'ont probablement pas un rôle plus important que celui de l'endothélium vasculaire et des cellules conjonctives ; ce rôle est certainement moindre que celui de l'épithélium chorial. Chez les Ruminants, les leucocytes se trouvent en quantité assez grande dans le « lait utérin » et dans les portions superficielles de la muqueuse où ils sont attirés par les produits de destruction cellulaire ; ils servent donc aussi, comme les globules rouges extravasés, de matériel nutritif.

Le placenta forme en général une barrière infranchissable aux substances pulvérulentes et aux microbes contenus dans le sang maternel, ce qui se comprend facilement puisque les deux sangs ne sont jamais mélangés. Cependant, certaines expériences ont donné des résultats positifs et l'on sait du reste que certaines maladies microbiennes de la mère peuvent se transmettre au fœtus. On s'accorde généralement aujourd'hui à admettre que dans ce cas, le passage a été facilité par des lésions des villosités, ruptures, hémorragies, lésions spécifiques (2). C'est ainsi que lorsqu'il existe des lésions tuberculeuses, des tubercules des villosités du placenta, la tuberculose de la mère a les plus grandes chances de se transmettre au fœtus et on retrouve le bacille de Koch dans le corps du fœtus (3). Il faut remarquer du reste que les microbes peuvent passer, non seulement du sang de la mère au sang du fœtus au niveau des lésions des villosités, mais encore lentement, de proche en proche, par envahissement progressif des tissus. Les faits précédents concordent avec ceux qui ont été observés sur l'intestin, le passage des bactéries à travers la paroi du tube digestif ne se faisant guère qu'au niveau des lésions.

(1) Cf. ZUNTZ, *Ergebnisse der Physiologie*, VII, 1908.

(2) MALVOZ et BROUWIER, *Annales Pasteur* 1889 ; — WOLFF, *Virchow's Archiv*, CXII, 1888 ; — BIRCH-HIRSCHFELD, *Zieglers Beiträge*, IX, 1891.

(3) AUCHÉ et CHAMBRELENT, *Archives de med. exp.* XII, 1900 ; — SCHMORL und KOCKEL, *Zieglers Beiträge*, XVI, 1894.

Les toxines contenus dans le sang maternel passent en général, et produisent même sur les tissus et les organes du fœtus des lésions histologiques qui ont été bien étudiées (1). Sur le passage des anticorps (agglutinines, antitoxines, etc.), les résultats obtenus dans les observations sur l'homme et dans les expériences sur les animaux varient beaucoup. Certains auteurs constatent, par exemple, avec le bacille d'Eberth, le pouvoir agglutinant du sang fœtal; d'autres obtiennent des résultats négatifs. Il semble que la différence de ces résultats tienne aux conditions de l'immunisation, le passage étant possible surtout lorsque celle-ci a été produite pendant la gravidité et non avant (2). Quant à l'antitoxine, elle peut passer, comme le montrent certaines observations, mais ce n'est pas la règle. Les tissus du fœtus lui-même peuvent du reste intervenir pour la production des anticorps. Sur ce dernier point, l'accord n'est pas encore établi: pour beaucoup d'auteurs, l'immunisation du fœtus est en général passive et due à la mère, les tissus du fœtus ne prenant pas part à ce phénomène.

On a essayé d'obtenir des réactions sanguines du fœtus en agissant sur l'organisme maternel (3); mais jusqu'ici, les résultats semblent avoir été en général négatifs; la leucocytose provoquée chez la femelle pleine par l'injection de toxines, n'est pas accompagnée d'une leucocytose dans le sang du fœtus.

Si le courant principal des échanges se fait du sang de la mère au sang du fœtus, il existe cependant aussi, un courant qui va du fœtus à la mère et comprend l'ensemble des excréta du fœtus. L'acide carbonique du fœtus passe dans le sang maternel et est éliminé par la mère. C'est par le sang maternel que se fait aussi l'élimination des substances de déchet (urée, etc.), et il est probable que le passage se fait directement du sang du fœtus au sang maternel. Dans les derniers temps de la grossesse cependant, la peau, les reins, l'intestin du fœtus jouent peut-être un certain rôle; mais il est assurément secondaire. L'excrétion cutanée se fait dans la cavité amniotique. L'amnios ne possède pas de vaisseaux propres; mais cette membrane est accolée et soudée au chorion; les échanges sont donc faciles (4).

(1) NATTAN-LARRIER, Th. Paris, 1901. Les poisons du sang passent et peuvent agir sur le sang du fœtus (HEINZ, *Virchow's Archiv*, CLXVIII, 1902; — LEHNERT, *Ziegler's Beiträge*, LIV, 1912).

(2) REMLINGER, *Annales Pasteur*, 1899. Cf. aussi PAGANO, *Archives italiennes de Biologie*, 1897.

(3) TSCHISTOVITSCH et YOREWITSCH, *Annales Pasteur*, XV, 1901.

(4) L'alcool introduit dans l'estomac de la mère passe dans le liquide amniotique. L'alcool injecté dans le liquide amniotique passe dans le sang de la mère (NICLOUX, *S. de Biologie*, 21 juin 1902 et *S. d'Obstétrique de Paris*, 1902 et 1903). Le bleu de méthylène injecté à la mère 24 heures avant l'accouchement se retrouve dans les urines du nouveau-né (SICARD et MERCIER, *S. de Biologie*, 15 janvier 1898).

Il est vrai que les analyses du liquide amniotique le montrent formé surtout par de l'eau ; les constituants de l'urine n'y existent qu'en très minime quantité. C'est directement du sang du fœtus au sang de la mère qui s'éliminent les excréta. Le passage des substances toxiques solubles du fœtus à la mère à travers le placenta a du reste été démontré expérimentalement (1).

(1) Alcaloïdes, acide cyanhydrique, nicotine, curare, etc.



# TABLE ALPHABÉTIQUE DES NOMS D'AUTEURS

- ABBE, 113.  
 ABDERHALDEN, 199, 203, 433, 479.  
 ABELOUS, 378.  
 ABRAMI, hématies granulo-filamenteuses, 84; — ictères hémolytiques, 201, 799, 937, 938, 940, 941, 942; — exsudats, 330; — anémie pernicieuse, 926 928; — hémoclasie, 364, 391; résistance des hématies, 456, 458; — hémoglobininurie, 471, 934, 935, 936.  
 ACHALME, 376, 377.  
 ACHARD, exsudats, 329; éosinophilie, 361; — globulins, 364, 387, 390, 391, 396, 417; — immunité, 372; — coagulation, 419; leucémie, 952; — équilibre physico-chimique du sang, 1029, 1031.  
 ACUNA, leucocytes, pourcentage des variétés, 344; — leucocytes de l'embryon, 506, 585, 586, 592; moelle osseuse, 662; anémies, 922; — leucémie 978, 999.  
 ADDIS, 419.  
 AFANASSIEW, 938.  
 AGOSTI, 778.  
 AGUHLON, 44.  
 AIMÉ, 832, 841.  
 ALBRECHT, 783.  
 ALEXANDER, 354.  
 ALEXANDRE, 351.  
 ALEZAIS, 317.  
 ALTMANN, 234, 235, 236.  
 AMBARD, 122, 448, 1029.  
 AMBROSINI, 849.  
 AMEUILLE, 910.  
 ANCEL, 1026.  
 ANDRAL, 590.  
 ANDRÉ, 930.  
 ANKARSVÄRD, 834.  
 ANTONENKO, 871.  
 APATHY, 102.  
 ARAN, 994.  
 ARGAUD, 897.  
 ARINKINE, 952.  
 ARMAND-DELILLE, 122, 446, 675.  
 ARNETH, 358.  
 ARNOLD, 74, 235, 336, 601.  
 ARNOZAN, 373, 382.  
 ARON, 563, 568.  
 ARRHENIUS, 163, 441, 461, 463.  
 ARSONVAL (d'), 156, 876.  
 ARTHUS, 147, 405, 410, 411, 416, 421.  
 ASCOLI, 470, 596, 603.  
 ASHER, 205, 423, 440, 796.  
 ASKANAZY, 82, 251, 567, 925, 994.  
 ASVADOUROVA, 200, 203, 207, 231.  
 ATHANASIU, 246, 872, 1019, 1038.  
 AUBERTIN, polyglobulies, 124, 126; — granulation azurophile, 217; — éosinophilie, 355, 953, 982; — moelle osseuse, 677, 682, 684; — thymus, 845; — anémies, 873, 875, 877, 881, 896, 924, 925, 929; — leucémies, 947, 950, 952, 953, 954, 965, 970, 972, 978, 980, 982, 990, 991, 992, 994; — rayons X, 845, 907, 995, 996, 997, 999.  
 AUBURTIN, 35.  
 AUCHÉ, 1076.  
 AUDIGÉ, 596.  
 AUDRY, 966.  
 AUSCHER, 202.  
 AVOGRADO, 440.  
 AXENFELD, 196.  
 AYERS, 599, 604.  
 AYNAUD, hémoclasie, 360, 364; — globulins, 386, 387, 389, 390, 391, 392, 394, 395, 396, 538; — coagulation, 417; — ultra-microscopie, 428.  
 BABINSKI, 330.  
 BABONNEIX, 926, 931, 989.  
 BACKMAN, 837.  
 BADERTSCHER, 831.  
 BAGALA, 798, 848.

- BAILLET, 902, 923.  
 BAILLEZ, 836.  
 BAJARDI, 672.  
 BALFOUR, 596.  
 BALLOWITZ, 213, 290.  
 BANCROFT, 160.  
 BANG, 990.  
 BANTI, 799, 942, 984, 991.  
 BARADULIN, 351.  
 BARBAROUX, 351.  
 BARBÉ, 330.  
 BARDEEN, 572.  
 BARGEBUHR, 329.  
 BARJON, 26, 324, 327.  
 BARONCINI, 672.  
 BARREAU, 394.  
 BARRY, 482.  
 BARTEL, 745.  
 BARTELS, 732.  
 BARTH, 357.  
 BASCH, 851.  
 BASSLINGER, 609.  
 BATAILLON, 1016.  
 BAUM, 726, 729.  
 BAUMANN, 871, 872.  
 BAUMGARTEN, 698.  
 BAYER, 732.  
 BAYLISS, 450.  
 BEARD, 850.  
 BEATTIE, 302.  
 BEAUCHAMPS (de), 55, 1036.  
 BEAUJARD, 122, 952, 970, 996, 997, 999, 1001.  
 BECHHOLD, 89.  
 BECKER, 122.  
 BÉCLÈRE, 1000.  
 BECQUEREL, 917.  
 BEDDARD, 1037.  
 BEHRING, 370.  
 BELL, 834.  
 BÉNARD, 798, 1029, 1032.  
 BENCE, 143.  
 BENDA, 51, 234, 236.  
 BENDICT, 901.  
 BENHAM, 257, 1037.  
 BENNO LEVY, 969.  
 BENOIT, 347.  
 BENS AUDE, 121, 353, 420.  
 BERETTA, 672.  
 BERGER, 982.  
 BERGH, 1037, 1038, 1039.  
 BERGONZINI, 300.  
 BERNARD, 978.  
 BERNARD (Claude), v. Claude Bernard.  
 BERNHARDT, 391.  
 BERT (P.), 209.  
 BERTRAND (G.), 166.  
 BERZÉLIUS, 145.  
 BESREDKA, 373.  
 BEST, 223.  
 BETANCÈS, 217.  
 BETH VINCENT, 478.  
 BETTMANN, 687, 896.  
 BEURMANN (de), 312.  
 BEYLOT, 734.  
 BEZANÇON, 351, 747, 801, 982.  
 BIARNÈS, 378.  
 BIDAULT, 344.  
 BIDONE, 117.  
 BIEDL, 310, 739.  
 BIEHRINGER, 170.  
 BIERNACKI, 137.  
 BIETRIX, 1057.  
 BIFFI, 343.  
 BILLARD, 897, 1056.  
 BILLET, 462, 910.  
 BILLROTH, 772.  
 BINET, 419.  
 BINZ, 247.  
 BIRCH-HIRSCHFELD, 1076.  
 BISCHOFF, 142, 482, 508.  
 BITTNER, 354.  
 BIZZOZERO, plaquettes, 61, 384, 386; —  
 tissu lymphoïde diffus, 603; — moelle  
 osseuse, 635, 648, 651, 673, 675, 676,  
 678; — rénovation sanguine chez les  
 vertébrés inférieurs, 1016, 1017.  
 BLAGDEN, 441.  
 BLAIS, 354.  
 BLANC, 410.  
 BLANCHETIÈRE, 380.  
 BLOCH (E.), 82, 640, 928.  
 BLOCH (M.), 419, 896.  
 BLIX, 137.  
 BLÜHDORN, 377, 379, 976.  
 BLUMENTHAL, 126, 347, 687, 796, 926, 929.  
 BLUMSTEIN-JUDINA, 671.  
 BODDAERT, 749.  
 BOENNIGER, 901.  
 BOHR, 158, 159, 160.  
 BOIDIN, 330, 354.  
 BOLLES LEE, 35.  
 BONNE, 356.  
 BONNEL, 803.  
 BONNET, 489, 492, 982.  
 BORDET (E), 845.  
 BORDET (J.), stromas, 88; — leucocytes,  
 260; — phagocytose, 367; — immunité,  
 369, 370, 371, 374, 375; — plaquettes,  
 coagulation, 395, 410, 415; — hémoly-  
 sines, 464, 467, 468, 470, 471, 473, 474,  
 476.  
 BORREL, 42.  
 BOSELLI, 85.  
 BOSTRÖM, 894.  
 BOTTAZZI, 209.  
 BOUCHAUD, 313.  
 BOUDET, 976, 978, 989.  
 BOUFFARD, 56.  
 BOUIN, 1026.  
 BOULENGER, 1056, 1062.  
 BOULUD, 943.  
 BOURNE, 1036.

- BOURRET, 83.  
BOUSQUET, 440, 443, 1029.  
BOVAIRD, 803.  
BOYCOTT, 354.  
BOZZOLO, 319.  
BRACHET, ébauches sanguines, 489, 546, 549, 550, 551, 552, 555, 1007; — mésenchyme, 572, 573; — thymus, 829.  
BRACHRAH, 456.  
BRANCA, 322, 521, 522.  
BRANDEBURG, 897.  
BRELET, 995.  
BREMER, 80, 102.  
BRETEAU, 193, 194, 198.  
BRISCOE, 319.  
BRISSAUD, 364, 391, 419, 471, 888, 934, 935, 936, 937.  
BRISSEY, 313.  
BRODIE, 418.  
BRODIN, 141, 358, 364, 450, 884, 887.  
BROSCH, 317.  
BROUARDEL, 118, 120.  
BROUSSOLLE, 377, 379, 380, 955, 976, 978.  
BROWICZ, 200.  
BROWNING, 579.  
BRUCKE, 95, 99.  
BRUCKNER, 331.  
BRUHN-FAHREUS, 343, 349.  
BRULÉ (M), hématies granulo-flammeuses, 84, 85; — ictères hémolytiques, 201, 799, 937, 938, 940, 941, 942; — résistance globulaire, 456, 458; anémies, 926, 928.  
BRUMPT, 910, 912.  
BRUNS, 673.  
BRUNTON, 60.  
BRUNTZ, 56, 275, 383, 621.  
BRUYNE (de), 382.  
BRYCE, 228, 521.  
BUCHANAN, 410, 415.  
BÜCHNER, 260, 370.  
BUDIN, 589.  
BUJARD, 1064.  
BULLIARD, 889, 1000.  
BUNGE, 163, 199, 533, 902, 903, 922.  
BURDEL, 209.  
BÜRGER, 5, 111, 168, 170, 389, 395, 415.  
BURNET, 327.  
BUSCH, 344.  
BUTTERFIELD, 959.  
CADE, 324, 327, 329.  
CADET, 346.  
CADIOT, 990.  
CALMETTE, 373, 462.  
CALUGAREANU, 121, 447.  
CALVERT, 713.  
CALZOLARI, 853.  
CAMUS (J), leucocytes, variations numériques, 345, 348; — hémolysines, 470, 477; — hémoglobininurie, 933, 934.  
CAMUS (L), 401, 466, 1074.  
CANTACUZÈNE, 247, 263, 368.  
CARAGEORGIADES, 45.  
CARBONE, 797.  
CARLES, 313, 382.  
CARLIER, 1019.  
CARNOT, 125, 877.  
CARRAU, 723.  
CARREL, 318, 691.  
CARRION, 1029.  
CARSTANJEN, 343, 592.  
CARTON, 347.  
CARVALLO, 246.  
CASEDEVANT, 313.  
CASENEUVE, 193, 194, 196.  
CASTAIGNE, 423.  
CAUSSADE, 926.  
CAZIN, 357.  
CERESOLE, 790, 794.  
CERNOVODEANU, 474.  
CERTES, 55.  
CESARIS-DEMEI, 78, 258.  
CHABANIER, 217.  
CHAJES, 423.  
CHALIER, 930, 943.  
CHAMBRELENT, 1076.  
CHAMPY, 1051.  
CHANEL, 453, 458, 871, 910.  
CHANTEMESSE, 351.  
CHARCOT, 207, 967, 317.  
CHARRIN, 433, 903, 929.  
CHARTERIS, 686.  
CHASTENET DE GÉRY, 327.  
CHAUFFARD, ictères hémolytiques, 201, 938, 941, 942; — éosinophilie, 354; — anémies, 926, 978; — leucémies, 978.  
CHEINISSE, 125.  
CHEVALLIER, 205, 759, 761, 762, 763, 773, 796.  
CHEVREL, 389.  
CHEVREUL, 145.  
CHIARI, 673.  
CHIEVITZ, 668, 714.  
CHIRAY, 423.  
CHITTENDEN, 208.  
CHORONSHITZKY, 782.  
CHRONCEZWSKI, 54.  
CITRON, 978.  
CLAUDE (O), 403, 418.  
CLAUDE (H), 207, 380.  
CLAUDE BERNARD, 246, 1074.  
CLERC, 354, 355, 377, 684, 980, 981, 990.  
CLOETTA, 196.  
CLOGNE, 166, 259, 380.  
COCHINAL, 41, 965.  
COHN, 56, 356, 967.  
COHNHEIM, 268, 270, 278, 283.  
COHNSTEIN, 113, 120, 587, 588, 589, 591, 1029.  
COLIN, 743, 746.  
COLLIN, 1054.

- COLRAT, 993.
- COMANDON, hématies, 95, 96; — leucocytes, mouvements, chimiotaxie, 245, 261; — phagocytose, 263, 264, 375; — ultra-microscopie, 426, 427; — cinématographie de la division cellulaire, 1013, 1015, 1016.
- COMBAULT, 1037.
- CORNIL, inflammation, 307, 319, 320, 321, 322; — thrombose, 408; — moelle osseuse, 672, 673, 674; — leucémie, 950.
- COSTE, 482, 973, 979, 991.
- COT, 346.
- COTTE, 272, 1035.
- COTTIN, 430.
- COTTON, 424.
- COUDRAY, 672.
- COURCOUX, 991.
- COURMONT (J.), 930.
- COURMONT (P.), 351, 358, 909, 982.
- COÿNE, 601.
- COYON, 975.
- CRAMER, 107, 116, 843, 854, 1021, 1024, 1074.
- CRÉMIEU, 811, 813, 815, 818, 833, 845, 846, 847, 851.
- CRÉTIN, 45.
- CROVA, 171.
- CRUVEILHIER, 408.
- CUÉNOT, injections physiologiques, 56; — hématies des invertébrés, 105; — hémérythrine, hémocyanine, 209; — leucocytes des invertébrés, 273, 275, 276, 277; — phagocytose, néphro-phagocytes, 382, 623, 275; — tissu lymphoïde des invertébrés, 621, 622; — apparition du système vasculaire, 1035, 1036, 1037, 1039.
- CULLEN, 226.
- CURSCHMANN, 357.
- CURTIS, 51.
- DAIBER, 790.
- DALAND, 137.
- DALOUS, 41.
- DALTON, 160.
- DANTSCHAKOFF, technique, 35; — leucocytes, 226, 227, 293, 300; — ébauches sanguines, 528, 531, 535, 543, 569; — mésenchyme, 575, 576, 583; — tissu lymphoïde des glandes salivaires, 598; — moelle osseuse, 642, 651, 654, 670, 676, 678; — rate, 784, 790.
- DARENBERG, 465.
- DARIER, pigment mélanique, 206; — tissu conjonctif cutané, 285; — plasmocytes, 295, 296; — inflammation, 314, 317; — exsudats, 331; — éosinophilie, 353; — leucémie, 966; — tuberculides, 982; — lymphosarcome, 992; — origine des lymphatiques, 1051; — absorption, 1054.
- DARRÉ, 914.
- DASTRE, hyperglobulie des altitudes, 123; — fer et hémoglobine, 163, 168, 199, 902, 904, 922; — leucocytes, 246, 359, 412; — coagulation, 412; — osmose, 435, 1029; — cryoscopie, 440; — rate, 796.
- DAWSON, 871.
- DEBEYRE, 1054.
- DEBRÉ, 976.
- DECASTELLO, 310, 739.
- DEFLANDRE, 125, 877.
- DEGRAIS, 1000.
- DEHELLY, 478, 887, 888.
- DEHLER, 95.
- DE JONG, 333.
- DEKHUYZEN, 227, 300, 396, 397.
- DELAFOND, 590.
- DELAGE (Y.), 1016.
- DELAMARE, 317, 978, 999.
- DELANGÉ, 395, 410, 415.
- DELEZENNE, leucocytes, 271, 381, 746; — leucolyse, 359; — coagulation, 404, 411, 414; — hémolyse, 461, 463.
- DELREZ, 394.
- DEMANCHE, 1029.
- DEMOOR, 246.
- DENIGÈS, 165.
- DENYS, 651.
- DESBOUIS, 125, 896, 1000.
- DESPLAS, 316.
- DETERMANN, 143.
- DETJEEN, 88, 386.
- DEVÉ, 362.
- DE VRIES, 437, 438, 439, 447.
- DHÉRÉ, 209.
- DIEBALLA, 356, 991.
- DIEULAFOY, 325, 327.
- DISSE, 707.
- DIWANY, 1075.
- DOBROVICI, 343.
- DOBROWOLSKI, 601, 616.
- DOCK, 972.
- DOGIEL, 60, 714.
- DÖHRER, 978.
- DOMINICI, fixation, coloration, 24, 33, 42, 224; — cellules conjonctives et endothéliales, 287, 307, 308, 310; — plasmocytes, 298; — cellule lympho-conjonctive, 310, 311; — tubercule, 317; — taches laiteuses, 308, 320; — centres germinatifs dans le tissu conjonctif enflammé, 321; — afflux d'hématies nucléées dans le sang, 360; — hématopoïèse dans le tissu conjonctif, 579, 580, 581, 619, 733; — fibrille conjonctive, 583; — moelle osseuse, 636, 673, 676, 686; — hyperplasies myéloïdes, 691, 729; — ganglion, 708, 710, 740, 741, 743; — rate, 791, 792, 798; — modifications des tissus hématopoïé-



- tiques après les hémorragies, 877; — anémies, 909; — leucémies, 949, 960, 987, 990, 991; — unité du tissu hématopoïétique, 987, 1017.
- DOMS, 598.
- DONATH, 471, 936.
- DONNÉ, 336, 384.
- DOPTER, 332, 462.
- DOWNNEY, technique, 50; — leucocytes, 232; — plasmocytes, 297, 298, 310; — globulins, 393; — tissu lymphoïde diffus, 597; — mastzelles, 310, 660; — maladie de Gaucher, 803.
- DOYON, 121, 140, 160, 168, 364, 1054.
- DRAGOIU, 1038.
- DREW, 843, 854, 1021, 1024.
- DRIESSEN, 1074.
- DRINKER, 416.
- DRUEBIN, 389.
- DRZEWINA, leucocytes, 227, 228, 232, 594; — tissu lymphoïde diffus, 596, 597, 598, 599, 603, 604; — moelle cartilagineuse, 599, 652; — splénectomie, 1017.
- DUBOIS (R.), 183, 1016, 1019.
- DUBOSCQ, 276, 622, 1038.
- DUBREUIL, technique, 51, 707; — mitochondries, 234, 237, 288, 636, 646; — cellules rhagiocrines, 294, 302; — plasmocytes, 296, 298; — inflammation, 308; — œuf du lapin, 482; — tissu conjonctif, 583; — ganglions, 707.
- DUBREUILH, 966.
- DUBUISSON, 534.
- DUCLAUX (E.), 410.
- DUCLAUX (J.), 450.
- DUCLION, 982.
- DUCLoux, 5.
- DUDGEON, 848.
- DUESBERG, 234, 235.
- DUFOUT, 909.
- DUKE, 420.
- DUMOULIN, 794.
- DUNCAN, 185, 916.
- DUPÉRIÉ, 116, 346.
- DUPLAY, 321.
- DURROUX, 225, 344.
- DUSTIN, mitose, 665; — thymus, 819, 821, 822, 823, 832, 834, 836, 837, 841, 842, 845, 847, 852, 853, 854, 858, 1021, 1025.
- DU TOIT, 225, 344, 990.
- DUVAL (M.). V. Mathias Duval.
- DUVERNAY, 202, 256, 943.
- DIWANY, 1075.
- DZIERZGOWSKI, 208.
- EBNER (von), hématies, 99, 105; — tissu lymphoïde diffus, 601; — moelle osseuse, 637; — tissu réticulé, 711; — ganglions, 714; — rate, 760, 762, 777, 778; — système vasculaire, 1054.
- EBERSTADT, 891, 901.
- EBSTEIN, 978.
- ECKER, 736, 1055.
- EDWARDS (W.), 1054.
- EGGER, 121.
- EHRLICH, 897.
- EHRLICH, fixation, coloration, 23, 37 — dégénérescence anémique des hématies, 80; — normoblastes, mégalo-blastes, 91; — hémolyse, 163; — leucocytes, 215, 220, 223, 230, 232, 257; — leucocytose, 251, 343, 361, 362; — mastzelles, 288, 289, 290, 291, 327, 331; — hémolysines, 467, 470, 471, 472; — moelle osseuse, 639, 675, 683; — rate, 793, 801; — anémies, 885, 887, 926, 929; — hémoglobinurie, 936; — leucémie, 985, 987.
- EICHHORST, 960.
- EINHORN, 887.
- EISEN, 398.
- ELLENBERGER, 601, 616, 1048.
- ELLERMANN, 927, 931, 990.
- EMELIANOW, 794.
- EMERY, 596.
- EMMERT, 545.
- ENDERLEN, 643.
- ENGEL, 343, 504, 585, 586, 662, 926.
- ENGELMANN, 261.
- ENTZ, 356, 991.
- ERBEN, 376, 955, 969.
- ERNST, 316.
- ESCHAÏCH, 166.
- ETERNOD, 521, 573.
- ETIENNE, 339, 343.
- EVANS, 56.
- EWING, 993.
- FABER, 928.
- FABIAN, 983.
- FABRE-DOMERGUE, 247.
- FAGE, 730, 743, 750.
- FALTA, 999.
- FANO, 143.
- FARRET, 848.
- FAURE-BEAULIEU, 316, 327, 360, 362.
- FAURÉ-FRÉMIET, 40, 55, 234, 313, 378, 897.
- FAUSSEK, 622, 1058.
- FAUST, 914.
- FAVRE, 50, 296, 298.
- FEDERMANN, 356.
- FELDZER, 848.
- FERRATA, 77, 78, 82, 83, 85, 216, 393, 977.
- FERRIER, 972.
- FEUILLÉE, 336.
- FIESSINGER, hématies granuleuses, 84, 899, 938; — dérivés hémoglobiques, 200; — leucocytes, 232, 258, 259, 364, 376, 377, 378, 379, 380; — anémies, 899, 907; — ictères hémolytiques, 938; — sidérose, 943; — leucémie, 955, 976, 999; — foie, 1054.

- FINDLAY, 843.  
 FINKELSTEIN, 922.  
 FISCHER, 55.  
 FISCHER, 310, 399, 472.  
 FLEISCHL, 176.  
 FLEMMING, 32, 237, 583, 697.  
 FLEURY, 599, 720.  
 FLEXNER, 462.  
 FLIPPIN, 227, 543.  
 FLOERCKEN, 852.  
 FLORENCE, 165, 168, 969.  
 FLORESCO, 199.  
 FOA, 122, 636, 790, 797.  
 FOETTINGER, 105.  
 FOIX, 372, 952.  
 FORGEOT, 734, 740.  
 FOUQUIAU, 925.  
 FOURNEAU, 463.  
 FOURNIER, 984.  
 FRAENKEL, 978.  
 FRANK, 140.  
 FRASSI, 521.  
 FRÉDERICQ, 209, 410.  
 FREIBERG, 675, 794.  
 FREIDSOHN, 227, 345, 584, 1010.  
 FREUND, 980.  
 FREYER, 793.  
 FREYTAG, 794.  
 FRIBOES, 149.  
 FRIEDBERGER, 990.  
 FRISONS, 149.  
 FRÖHLICH (J.), 352.  
 FRÖLICH (T.), 680, 1022.  
 FRÖHNER, 990.  
 FROIN, altérations des hématies, 69, 72, 74; — pigments dérivés de l'hémoglobine, 201; — liquide céphalo-rachidien, 330; — ferments leucocytaires, 378; — hémolyse, 447, 471, 474.  
 FUCHS, 582, 1036.  
 FÜHNER, 460.  
 FUNKE, 149.  
 FURNO, 225.  
 FUSARI, 778.  
 FUTAKI, 394.  
 GABREK, 55.  
 GABRIEL, 78.  
 GABRITSCHESKY, 80, 223, 260.  
 GALLI, 343.  
 GALLIARD, 909.  
 GAMGEE, 156.  
 GARDINI, 117.  
 GARNIER, 120.  
 GASTINEL, 976.  
 GAUCHER, 353, 803.  
 GAUPP, 736, 1055.  
 GAVARRET, 590.  
 GAY, 143.  
 GAY-LUSSAC, 440.  
 GEDDA, 837.  
 GEDDES, 1035.  
 GEELMUYDEN, 685.  
 GEFFRIER, 965.  
 GELLIN, 853.  
 GENÉVRIER, 978.  
 GENGOU, 367, 410, 478.  
 GÉRAUD, 978.  
 GEREST, 849.  
 GERMÈS, 966.  
 GERMONT, 590.  
 GHEORGHIEWSKY, 247.  
 GHKA, 851.  
 GHON, 993.  
 GIARD, 1016.  
 GIEMSA, 40, 43, 51.  
 GIERKE, 668.  
 GIES, 876.  
 GIFFIN, 355.  
 GIGLIO-TOS, 104, 228, 398, 603.  
 GILBERT, colorations vitales, 56; — nombre des hématies, 120; — purpura, 420; — splénomégalie et ictère, 942; — leucémie, 972, 978, 990; — maladie de Banti, 984.  
 GILLARDONI, 158.  
 GIRARD, 138, 449, 1045, 1056.  
 GIRAUD, 478, 888, 998.  
 GIROUX, 355, 953, 982, 999.  
 GLÄSSNER, 125.  
 GLÉNARD, 404.  
 GLEY, 160, 410, 466, 470, 853.  
 GLINSKY, 608.  
 GOCHT, 999.  
 GOFFAUX, 605.  
 GOLDSCHIEDER, 359.  
 GOLGI, 85, 103.  
 GOODALL, 567, 837, 926.  
 GOODRICH, 1037.  
 GORJAEV, 377, 976.  
 GOSLAR, 615.  
 GOUGEROT, 309, 312, 328, 982.  
 GOVAERTS, 394.  
 GOVI, 171.  
 GOWERS, 107, 176.  
 GRAFE, 456.  
 GRANDIS, 891.  
 GRATIA, 410.  
 GRAWITZ, 120, 142, 886, 906, 917, 928, 989, 993.  
 GRAZIADEI, 319.  
 GRÉHANT, 140, 160, 1073.  
 GREIG, 687.  
 GRENET, 420.  
 GRIFFINI, 790.  
 GRIFFON, 331.  
 GROS, 357.  
 GROSCHUFF, 831.  
 GROSSER, 520, 521, 1063, 1064, 1065, 1069, 1070.  
 GROSSO, 51.  
 GRUBER, 394.

- GRÜNBERG, 226, 227.  
 GRÜNWALD, 45.  
 GRUZEWSKA, 208.  
 GRYNIS, 443.  
 GSCHIEDLEN, 147.  
 GUIEYSSE-PELLISSIER. V. Guieysse.  
 GUIEYSSE, 380, 433, 775, 897.  
 GUILLAIN, 115, 201.  
 GUILLEMARD, 122.  
 GUILLEMET, 1074.  
 GUILLEMOT, 922.  
 GUILLIERMOND, 234, 289.  
 GUILLLOT, 478, 887, 888.  
 GUINON, 978.  
 GULLAND, 216, 619, 723, 926.  
 GULLIVER, 127, 129.  
 GÜRBER, 871.  
 GÜTIG, 225, 344, 684.
- HAAS, 290.  
 HABERLANDT, 55.  
 HAECKEL, 261.  
 HAGSTRÖM, 831.  
 HAHN, 559.  
 HALBRON, 950, 966.  
 HALDANE, 140.  
 HALLÉ, 921, 922.  
 HALLION, 1029.  
 HALLOPEAU, 881.  
 HAMBURGER, action des solutions salées sur les hématies, 69, 99; — diamètre et volume des hématies, 69, 99, 135, 138; — volume des leucocytes, 248; — phagocytose, 263, 374; — hémolyse, 436, 437, 443, 454, 458, 459; — équilibre physico-chimique du sang, 1029; — lymph, absorption, 1046, 1051.  
 HAMMAR, colorations vitales, 55; — granulations lipidiques des leucocytes, 258, 259; — moelle osseuse, 654, 655; — thymus, 807, 811, 813, 814, 815, 817, 822, 823, 828, 831, 833, 834, 835, 837, 838, 839, 840, 841, 849, 850, 853; — inanition, 1021.  
 HAMMARSTEN, 410, 411.  
 HAMMERSCHLAG, 143.  
 HANOT, 352.  
 HANRIOT, 377.  
 HANSEN, 582.  
 HANSON, 831.  
 HARDY, 216, 302.  
 HARTMANN, 360, 793, 834.  
 HARTWELL, 208.  
 HARTWIG, 81.  
 HARVIER, 922.  
 HASSAN el DIWANY. V. Diwany.  
 HÄUSERMANN, 902.  
 HAUSHALTER, 329, 685.  
 HAWK, 876.  
 HAWTHORN, 5.  
 HAYEM, nombre des hématies, 107, 108, 115, 116, 117, 118; — richesse globu-  
 laire, 173; — valeur globulaire, 185; — absorption des hématies par les lymphatiques, 310; — hémato blasts, 384, 390, 394, 396, 397, 398; — coagulation, 403, 404, 412, 418, 420, 421; — sang du nouveau-né, 590; — anémie post-hémorragique, 870, 874, 875, 876, 877, 879, 881, 883, 884, 885; — anémie cancéreuse, 882; — anémies toxiques, 894, 895; — anémies par troubles de la nutrition, 902, 905; — chlorose, 916, 919; — anémie pernicieuse, 925; — ic-  
 tères hémolytiques, 938; — rénovation du sang chez les vertébrés intérieurs, 1010 et s., 1016.
- HECHT, 317.  
 HEDIN, 137, 437, 443.  
 HÉDON, 69, 417, 418, 460, 870, 887, 888.  
 HEKMA, 263.  
 HEIDENHAIN, 40, 237, 636, 1048.  
 HEIDER, 570.  
 HEIDRICH, 606.  
 HEINEKE, 680, 845, 927, 996.  
 HEINZ, 894, 1077.  
 HELGESSON, 830.  
 HELLMAN, 621, 841, 1025.  
 HELLY, technique, 32; — moelle osseuse, 688; — glandes hémolympathiques, 734; — rate, 768, 801; — leucémie, 950, 960, 987.  
 HENDERSON, 837, 853.  
 HENLE, 758.  
 HENNEGUY, technique, 35, 55; — noyaux annulaires, 214, 595; — centrosome, 238; — leucocytes des invertébrés, 238, 276; — histolyse larvaire, 380; — sac vitellin, 505; — ébauches sanguines des poissons, 548, 550; — fibrilles musculaires striées, 822.  
 HÉNOQUE, 145, 149, 150, 151, 157, 169, 170, 190, 191.  
 HENRI (V.), nombre des hématies, 114; — hyperglobulie des altitudes, 121, 122; — hémoglobine, 157, 999; — leucocytes, 246, 359; — immunité, 375; — coagulation, 429; — hémolyse, 447; — état colloïdal, 450, 474; — radiations, 999; — sang des oursins, 1035.
- HENRY, 160.  
 HENSEN, 99, 100.  
 HENZE, 209.  
 HERING, 1054.  
 HERMANN, 1044.  
 HÉROUARD, 273, 1035.  
 HERRY, 419, 421.  
 HERTWIG, 489, 599.  
 HERTZ, 222, 993.  
 HERXHEIMER, 316.  
 HERZOG, 88, 310, 322.  
 HEUKELOM (van), 803.  
 HEWER, 853.

- HILLE, 726, 729.  
 HILTON, 554.  
 HIMMEL, 55, 367.  
 HIRSCHFELD, 225, 465, 983, 993.  
 HIRSCHLAFF, 960.  
 HIRTZ, 978.  
 HIS, 527, 531.  
 HITSCHMANN, 432, 953.  
 HOCHSTETTER, 782.  
 HOEHL, 707, 763, 773.  
 HOESSELIN, 901.  
 HOFBAUER, 382, 1074.  
 HOFFMANN, 993.  
 HOFMANN (A.), 202, 916, 922.  
 HOFMEISTER, 448, 1049.  
 HOLLANDE, 210, 276, 277, 383, 1039.  
 HOLLARD, 448.  
 HOLMGREN, 17, 1038.  
 HOLMSTRÖM, 816, 853.  
 HOLST, 680, 1022.  
 HOLTHUSEN, 746.  
 HOLTZMANN, 360.  
 HOPPE-SEYLER, 145, 146, 163, 172.  
 HORBACZEWSKI, 969.  
 HORTWITZ, 662.  
 HOWELL, 416, 635.  
 HOYER, 648, 760, 779.  
 HUBER, 520, 941.  
 HUBRECHT, 489, 1065.  
 HUECK, 203.  
 HÜFNER, 149, 150, 171, 191.  
 HUGOUNENQ, 163, 534, 902, 922.  
 HÜNEFELD, 99, 100.  
 HUNERFAUTH, 1016.  
 HUNTER, 671.  
 HYDRICK, 43.  
 IANCOVESCO, 364.  
 INAGAKI, 872.  
 JACKSON, 643, 651, 678.  
 JACOB, 313, 359.  
 JACQUOT, 418.  
 JAKSCH, 731, 932.  
 JAQUET, 121.  
 JAVAL, 1031.  
 JEANBRAU, 478, 887, 888.  
 JEANTET, 428.  
 JEMMA, 919.  
 JOCHMANN, 376, 377, 976, 989.  
 JOERGENSEN, 341.  
 JOLLES, 168.  
 JOLLY, fixation, 17, 25; — coloration, 41, 48; — hématies, forme, 59; — observation dans les vaisseaux, 61; — hématies du lama, 64, 188; — altérations, 71; — nucléoïdes, 75; — restes nucléaires, 76, 77; — granulations basophiles, 82; — globules rouges nucléés, 90; — strie bordante, 95, 96, 99; — corpuscules paranucléaires, 102; — hématies sans noyau des batraciens, 104; — nombre des hématies, 114; — hyperglobulie des altitudes, 121, 122; — diamètre des hématies, 131; — masse totale, 139; — quantité d'hémoglobine, 182; — leucocytes, 215, 219, 221, 225, 226, 227, 229, 231; — mouvements, 243, 244, 246, 248, 250, 251, 252, 253; — survie, 254, 255, 412, 1014; — pycnose, 256; — phagocytose, 265; — clasmatoïse, 266; — cellules d'Ehrlich, 290; — clasmatoocytes, 290, 293; — plasmocytes, 295, 297; — sérosité péritonéale, 302; — taches laiteuses, 307; — cultures, 318, 1014; — nombre des leucocytes, 340, 342, 343, 344; — leucocytose, 349, 353, 359; — leucocytes et coagulation, 371; — globulins, 386; — cellules fusiformes, 398; — leucocytes du caillot, 413; — origine des hématies, 503, 504; — origine des leucocytes, 506, 1005; — ébauches sanguines, 510 et s., 552; hématopoïèse dans le foie, 563; — mésenchyme, 577, 578, 619; — fibrille conjonctive, 582; — sang du fœtus et du nouveau-né, 585, 586, 587, 589, 591, 592; — tissu lymphoïde des batraciens, 605; — tube digestif des oiseaux, 606, 608, 609; — moelle osseuse, 631, 634, 639, 658, 660, 662, 663, 667, 674, 678; — ganglions, 713, 723, 726, 728, 731, 734, 736, 739, 742; — rate, 759, 761, 762, 763, 767, 773, 779, 784, 1018; — rates multiples, 783; — rate dans l'inanition, 789, 797; — greffe, 790; — organes lympho-épithéliaux, 805 et s.; — thymus, 811, 813, 815, 818, 833, 838, 842, 843, 854; — bourse de Fabricius, 854; — anémie post-hémorragique, 870, 874, 881, 883, 895; — chlorose infantile, 921; — leucémie, 948, 951, 952, 965, 968, 975, 976, 978, 981, 989; — cristaux de Charcot, 968; — inanition, 789, 797, 842, 843, 1012, 1021, 1022, 1024; — régénération chez les batraciens et reptiles, 1012, 1013, 1014, 1015, 1016; — système lymphatique, 1042.  
 JOLYET, 173.  
 JOMIER, 56.  
 JONA, 871.  
 JONESCO MIHAESTI, 45.  
 JONSON, 812, 841, 842, 853, 1021.  
 JORDAN, 227, 521, 543.  
 JOSEPH, 1055.  
 JOSSELINE DE JONG, 803.  
 JOSSIFOV, 1043.  
 JOST, 563.  
 JOSUÉ, exsudats, 331, 972; — leucocytose, réaction de la moelle, 360; — moelle osseuse, 648, 678, 684, 685, 686, 688, 990.



- JOURDAIN, 1047.  
 JOUSSET, 989, 991.  
 JULIN, 482.  
 JUNGENSEN, 596.  
 JUSTUS, 909.
- KABIERSKE, 351.  
 KÄLLMARK, 1021.  
 KANTHACK, 216, 302.  
 KARCHER, 121.  
 KARCZAG, 999.  
 KARLBAUM, 77, 794.  
 KASARINOFF, 225.  
 KEIBEL, 521, 737.  
 KELLER, 734.  
 KENNEL, 671.  
 KEPINOFF, 888.  
 KERVILY (de), 775, 1070.  
 KEYES, 909.  
 KILLIAN, 605, 607, 612.  
 KINDBERG, 991.  
 KLIENEBERGER, 997.  
 KLING, 723.  
 KNEUTTINGER, 99.  
 KNOLL, 95, 105, 277.  
 KNOX, 997, 999.  
 KNUTH, 990.
- KOBERT, cristaux d'hémoglobine, 146, 150, 152, 163; — cristaux d'hémine, 194, 196; — cristaux d'hémochromogène, 197; — hématoporphyrine, 198; — hémérythrine, 209; — absorption par les leucocytes, 373; — toxines végétales, 462; — poisons du sang, 894.  
 KOCKEL, 407, 1076.  
 KOEPE, 1029.  
 KÖLLIKER, 105, 482, 561, 646, 714, 778, 1054.  
 KÖLLIKER (Th.), 673.  
 KOLLMANN (M.), hématies des invertébrés, 105, 1037; — leucocytes granuleux des oiseaux, 227, 232, 632, 785; — leucocytes des invertébrés, 272, 273, 275, 276, 277, 1035; — tissu lymphoïde des invertébrés, 622.  
 KOLLMANN (J.), 782.  
 KOLSTER, 1064.  
 KORN, 651.  
 KORSCHULT, 570.  
 KORYBUTT-DACZKIEWICZ, 290.  
 KOSSEL, 163, 470.  
 KOSTANECKI, 214, 566.  
 KOWALEVSKY, 56, 622.  
 KRAUS, 89.  
 KREHL, 124.  
 KRISER, 999.  
 KRJUKOW, 978.  
 KRÖNIG, 894.  
 KRÜGER, 589.  
 KRUMBHAR, 344.  
 KUFFERATH, 336.  
 KÜHNE, 190.
- KUKENTHAL, 275.  
 KULTSCHITZKY, 773.  
 KUNDRAT, 992.  
 KUNKEL, 872, 902.  
 KUPFFER, 204, 567.  
 KURLOFF, 224, 794.  
 KYBER, 768.  
 KYES, 456, 462, 463, 773.
- LAACHE, 116, 117.  
 LABBÉ (M.), 180, 351, 382, 747, 750.  
 LACASSAGNE, 51, 298, 564, 568.  
 LACOSTE, 880, 1054.  
 LACRONIQUE, 983.  
 LADREY, 1037.  
 LAFON, 289.  
 LAFFONT, 173.  
 LAFFORGUE, 325.  
 LAGUESSE, formation du sang chez les poissons, 548; — mésenchyme, 573, 574; — fibrilles conjonctives, 582, 583, 1054; — rates accessoires, 598, 783; — tissu lymphoïde diffus, 604; — tissu réticulé, 708, 773, 784; — rate, 598, 604, 780, 782, 783; — régénération du sang, 1016; — poumon, 1061; — vaisseaux intra-épithéliaux, 1067.  
 LAKER, 61, 386, 399.  
 LALOU, 1035.  
 LAMARQUE, 1054.  
 LAMBLING, échanges respiratoires, gaz du sang, 160, 189, 890, 970; — hémoglobine et fer, 163, 199, 904; — dosage de l'hémoglobine, 168, 170, 171; — mélanines, 206; — oxydases, 379; — coagulation, 410; — diastases de défense, 433; — échanges dans les leucémies, 969, 970; — nucléoprotéides, 1025; — chlorures, 1031.  
 LAMS, 354, 353, 508.  
 LAMY, 321.  
 LANDOIS, 463.  
 LANDSTEINER, 471, 936.  
 LANG, 1036.  
 LANGER, 1055.  
 LANGERON, 37, 50, 56, 242.  
 LANGHANS, 938, 1070, 1074.  
 LANGLOIS, 125, 896.  
 LANINE, 228.  
 LANNOIS, 992.  
 LAPICQUE, hyperglobulie des altitudes, 121, 122; — hémoglobine, 158, 163; — dosage du fer, 168; — cycle du fer, 199, 745, 796, 902, 918, 922, 923; — pigment ferrugineux, 202; — hémolyse, 454, 457; — réseau respiratoire buccopharyngé, 1055.  
 LARTIGAUT, 880.  
 LASSABLIÈRE, 346.  
 LAUBRY, 125.  
 LAUDAT, 429.

- LAUDE, 257.  
 LAUDENBACH, 790, 793, 794, 851.  
 LAUNAY, 4.  
 LAUNOY, polyglobulies, 125; — leucocytes, 226, 345; — leucopénie, 364; — hémolyse, 446; — thymus, 850, 852; — intoxications, benzène, 364, 896; — spirilluse des poules, 990.  
 LAURENT, 37, 137.  
 LAVEDAN, 975, 976, 978.  
 LAVERAN, 42, 45, 247, 366, 910.  
 LAZARUS, 215, 223, 251, 257, 362, 675, 793, 885, 985, 987.  
 LEBAILLY, 7, 783.  
 LEBER, 260.  
 LEBŒUF, 910.  
 LEBORGNE, 888.  
 LECÈNE, 317, 1031.  
 LECONTE, 364.  
 LE DANTEC, 242, 367.  
 LEDEBT, 463.  
 LEENHARDT, 922.  
 LEFAS, 125.  
 LEGENDRE, 12.  
 LÉGER, 83, 316, 354, 361, 362.  
 LE GOFF, 81.  
 LEHMANN, 141, 190.  
 LEHNDORFF, 953, 959, 995.  
 LEHNERT, 1077.  
 LEHRELL, 773.  
 LEISHMAN, 44.  
 LEMIERRE, 330, 429.  
 LENGEMANN, 685.  
 LENOBLE, 24, 356, 420.  
 LEOBARDY (de), 44, 342, 984.  
 LÉPINE, 180, 590, 924, 926.  
 LEREDDE, 331, 353.  
 LERICHE, 246, 260.  
 LESAGE, 310, 454, 796.  
 LESIMPLE, 849.  
 LESNÉ, 684.  
 LE SOURD, technique, 50, 391; — variations numériques des leucocytes, 347; — plaquettes, 389, 391, 393, 396, 777; — coagulation, 401, 415, 416; — rate, 777; — radiations, 1001.  
 LESSER, 113, 870.  
 LETULLE, 329, 816, 849, 950, 966.  
 LEURET, 84.  
 LEVADITI, technique, 55; — leucocytes, 216, 344, 948; — mastzelles, 221, 289, 290; — colorations vitales, granulations lipidiques, 55, 258; — leucocytes du colostrum et du lait, 336; — leucocytose, 354, 356, 361; — phagocytose, 375; — éléments cellulaires étrangers, 433; — transfusion, 478; — rate et fer, 903, 929; — leucémie, 990.  
 LÉVIN, rate, 789, 797; — thymus, inanition, 813, 815, 816, 818, 822, 833, 838, 842, 845, 854, 1021.  
 LÉVY (Benno). V. Benno Levy.  
 LEVY-BRUHL, 125, 226, 345, 364, 896, 990, 995.  
 LÉVY (Magnus). V. Magnus Lévy.  
 LÉVY-VALENSI, 331.  
 LEYDEN, 968.  
 LEYDIG, 596, 599.  
 LHÉRITIER, 455.  
 LILIENFELD, 392.  
 LIMBECK, 118.  
 LIMON, 335.  
 LINDBERG, 340, 837, 1025.  
 LINDENTHAL, 897.  
 LISBONNE, 143.  
 LITTEN, 801, 803.  
 LOBENHOFFER, 567.  
 LOCKE, 449.  
 LOCKHART-GIBSON, 794.  
 LOEB, 449, 1016.  
 LOEBER, 394.  
 LÖEDERICH, 684, 926, 976, 977.  
 LÖEPER, leucocytes et glycogène, 223, 258; — leucocytose, 349, 361; — moelle osseuse, 677; — anémie post-hémorragique, 881, 885; — équilibre physico-chimique du sang, 1029, 1031.  
 LOMBARD, 373.  
 LORTAT-JACOB, 382.  
 LOSSEN, 419.  
 LOUBET, 978.  
 LOURIÉ, 336.  
 LÖWIT, 392.  
 LÖWY, 677, 682, 684, 685, 688.  
 LOYE, 118, 1029.  
 LOYEZ, 207.  
 LUCAS, 895.  
 LUCHSINGER, 62.  
 LUCIEN, 848, 852.  
 LÜDKE, 790, 991.  
 LUDWIG, 310, 1044.  
 LUSCHKA, 601, 612.  
 LUZET, 932, 980, 1017.  
 LYDTIN, 978.  
 LYON, 111.  
 MACALLUM, 203.  
 MAC CARRISSON, 843.  
 MACÉ, 476.  
 MACHATE, 605.  
 MACHOWSKI, 819.  
 MADSEN, 461.  
 MAGNUS LEVY, 955, 969.  
 MAILLARD, 208.  
 MALASSEZ, technique, empreintes, 31, 626; — hématies, action des solutions salées, 69, 434 et s.; — nombre des hématies, 107, 108, 109, 111, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 120, 178; — diamètre, chambre claire, grossissement, 127, 128, 129, 130, 133, 135, 588; — masse totale, 139, 140, 141, 142; — microspec-

- troscopie, 157; — colorimétrie, 172, 173, 174, 175; — quantité d'hémoglobine, 177, 178, 190; — valeur globulaire, 178, 185, 186; — platine chauffante, 242, 243; — diaphragmes oculaires, 342; — leucocytose, 351, 356; — hémolyse, résistance globulaire, 434, 435, 436, 443, 453; — moelle osseuse, 639, 674; — rate, 793, 794; — anémies, 871, 899, 905, 909, 916, 924; — inanition, 900, 901; — origine du sang, 1035.
- MALL, 521, 707, 711, 737, 1054.
- MALLET, 356.
- MALLORY, 51, 707.
- MALVOZ, 1076.
- MAMROT, 993.
- MANDL, 127.
- MANDLEBAUM, 803.
- MANGUBI-KUDRIAVTZEWA, 760.
- MANN, 20.
- MARCANO, technique, 27, 108; — nombre des hématies, 117, 118, 120; — diamètre des hématies, 134, 917; — sédimentation, 137; — leucocytose, 356; — résistance des globules rouges, 454; — hémoglobinurie, 454, 934; — équilibre physico-chimique du sang, 1029.
- MARCHAND (R.), 1061.
- MARFAN, 336.
- MARGAROT, 143.
- MARIE (P.), 124.
- MARIE (P.L.), 376, 377, 378.
- MARIE (R.), 307, 317, 319, 321.
- MARIOTTE, 440.
- MARRO, 641.
- MARSHALL, 1074.
- MARTIN, 993.
- MASSART, 260.
- MASSON, 51, 993.
- MATHIAS DUVAL, œuf du lapin, 482, 504; — mésoblaste, 489; — œuf du cobaye, 508, 517; — œuf de la souris, 520; — œuf des carnassiers et des chiroptères 522; — œuf du poulet, 523; — nutrition de l'embryon, placenta, 1061, 1066, 1068.
- MATHIEU, 379.
- MATSUI, 773.
- MAURER, 736, 782, 830, 1055.
- MAURIAC, 258.
- MAWAS, 203, 289, 597, 603.
- MAXIMOFF, fixation, coloration, 32, 35, 50; — leucocytes, 221, 225, 227, 234, 344; tissu conjonctif, 285, 289, 290, 291, 293, 300; — inflammation, 307, 308, 312, 314; — cultures, 318, 319; — origine des hématies chez les mammifères, 504; — origine des leucocytes, 506; — ébauches sanguines des sélaciens, 547; — ébauches sanguines des batraciens, 555; — foie embryonnaire, 563, 567, mésenchyme, 575, 578, 579; — sang du fœtus, 585; — tissu lymphoïde du rein, 598; — moelle osseuse, 634, 649, 654, 655, 658, 668; — cultures des tissus, 691, 741; — thymus, 813, 831, 834, 851.
- MAXIMOW, voir Maximoff.
- MAX SCHULTZE, 71, 147, 215, 240, 242, 261, 264, 430.
- MAY, 45, 456, 457, 461, 942.
- MAYER (A.), technique, 40; — nombre des hématies, 114; — hyperglobulie des altitudes, 121, 122, 675; — volume globulaire, 138; — viscosité du sang, 143; mitochondries, 234; — ultra-microscopie, 428; — hémolyse, 448, 450, 451, 452, 455, 456, 460, 464, 465, 472, 473, 474; — radiations, 999; — équilibre physico-chimique du sang, 1029, 1031, 1032.
- MAZZONI, 1017.
- MEINERTZ, 228.
- MEIROWSKY, 232.
- MELADINI, 616.
- MELNIKOW-RASWEDENKOW, 317.
- MELTZER, 73, 447.
- MÉNÉTRIÉR, polyglobulies, 126; — inflammation, 313; — tumeurs, 803; — leucémie, 947, 950, 952, 954, 965, 970, 972, 980, 994, 995, 999.
- MERCIER, 121, 380, 1077.
- MERKLEN, 329, 896.
- MESLAY, 646.
- MESNIL, 264, 365, 366, 367, 910.
- MESTREZAT, 331.
- METALNIKOFF, 209, 264, 380.
- METCHNIKOFF, chimiotaxie, 260; — phagocytose, 261, 264, 365 et s.; — inflammation, macrophages, 308, 310; — leucocytose, 363; — leucocytes et immunité, 365 et s.; — origine des hémolysines, 467, 469.
- METSCHNIKOW, voir Metchnikoff.
- MEUNIER, 352.
- MÈVES, mitochondries des hématies, 79, 101, 532, 533; — structure de l'hématie, 88, 95, 96, 98, 100; noyau des leucocytes, 214; — mitochondries des leucocytes, 234, 235, 236, 237; — mouvements des leucocytes, 251, 253; — cellules fusiformes, 399; — coagulation 399, 415; — fibrilles conjonctives, 583.
- MEYER, 734, 783, 927.
- MEZINSCU, 225.
- MICHAELIS, 40, 216, 424.
- MIESCHER, 121, 176, 780, 1018.
- MIESCHER-RÜSCH, voir Miescher.
- MIETENS, 554, 569, 575, 815.
- MILCHNER, 329, 680, 996.
- MILES, 901.
- MILIAN, 331, 418.
- JOLLY, — HÉMATOLOGIE,

- MILNE-EDWARDS, 127, 129, 130, 145, 671, 1054.  
 MINKOWSKI, 938, 942.  
 MINOT, 528.  
 MIYAUCHI, 673.  
 MOITESSIER, 166.  
 MOIZARD, 849.  
 MÖLLENDORFF, 56.  
 MOLLIER, ébauches sanguines, 550, 553, 554, 556 ; — foie embryonnaire, 563, 567 ; — rate, 765.  
 MONOD, 330, 888.  
 MONTEL, 373, 382.  
 MOOG, 122.  
 MORACZEWSKA, 916.  
 MORACZEWSKI, 969, 1017.  
 MORAT, 140, 160, 168, 648, 649, 1054.  
 MORAWITZ, 404, 410, 419, 929.  
 MOREAU, 168.  
 MOREAUX, 599.  
 MOREL, 41, 121, 478, 534, 775, 792, 887, 888, 990.  
 MORGENROTH, 467, 470.  
 MOROFF, 1058.  
 MORSE, 922.  
 MOSEN, 389, 415.  
 MOSSE, 680, 996.  
 MOSSO, 454.  
 MOTTRAM, 843, 854, 997, 999, 1021, 1024.  
 MOUREAU, 258.  
 MOUSSU, 114, 1046.  
 MOUTARD-MARTIN, 125.  
 MOUTON, 424, 452, 455.  
 MOUZON, 390, 391.  
 MÜLLER (E.), 376.  
 MÜLLER (Fr.), 140, 143, 156, 157, 160, 687, 900, 901.  
 MÜLLER (H.F.), 353, 430, 674, 951.  
 MÜLLER (J.), 104.  
 MULON, 207, 441.  
 MÜNTZ, 121.  
 MURATET, 225, 227, 257, 303, 344, 364, 586, 894, 897.  
 MUSSER, 344.  
 MUTERMILCH, 375.  
 MYERS, 462.  
 NACHET, 107, 111.  
 NAEGELI, 83, 223, 236, 929, 983, 994.  
 NAGEOTTE, 322, 330, 331, 582.  
 NAKANO, 56, 378.  
 NANTA, 884, 966, 978, 982, 991.  
 NATHAN, 56, 314, 567.  
 NATAN-LARRIER, 366, 563, 567, 568, 595, 816, 1077.  
 NEGREIROS-RINALDI, 78, 393.  
 NENCKI, 196.  
 NEPVEU, 431.  
 NEUBAUER, 460.  
 NEUMANN, pigment ferrugineux, 202 ; — leucocytes, 227 ; — cellules fusiformes, 398, 1010, 1011 ; — foie embryonnaire 561, 563 ; — moelle osseuse, 638, 642, 648, 649, 668, 669, 672, 673, 675, 677 ; — rate, 793 ; — anémie post-hémorragique, 887 ; — leucémie, 958, 967, 968, 987, 990.  
 NEUMAYER, 35, 782.  
 NEVEU-LEMAIRE, 910.  
 NICLOUX, 160, 161, 1073, 1074, 1077.  
 NICOLAS (A.), 95, 656, 782.  
 NICOLAS (J.), 358, 794.  
 NICOLAU, 966.  
 NICOLLE, 5, 7, 783.  
 NOBECOURT, 356, 420, 978.  
 NOC, 462.  
 NOCARD, 990.  
 NOGUCHI, 462, 476.  
 NOLF, hémoglobine, 159 ; — coagulation, 410, 414, 419, 421 ; — cryoscopie, 441 ; — hémolyse, 446, 448 ; — osmose, 1029.  
 NOORDEN, 901, 916.  
 NORRIS, 65.  
 NORDMANN, 289.  
 NOVÉ-JOSSERAND, 930, 943.  
 NUSBAUM, 819.  
 OBRASTZOW, 989.  
 OEHLHAFEN, 393, 950.  
 OELLACHER, 550.  
 OERTMANN, 1017.  
 OETTINGER, 907, 999.  
 OGATA, 393.  
 OLIVIER, 849.  
 OLMER, 462.  
 OPIE, 376.  
 OPPEL, 601, 605, 614, 615, 643, 708, 773, 1055, 1058.  
 OSLER, 125.  
 OTTFRIED MÜLLER, 137.  
 OTTO, 117, 191.  
 OTTOLENGHI, 394, 650.  
 OULMONT, 978.  
 OUSKOW, 350.  
 OVERTON, 448, 459.  
 PAGANO, 1077.  
 PAGES, 411.  
 PAGNIEZ, technique, 50, 391 ; — recherche du sang, 166 ; — numération des leucocytes, 342 ; — variations numériques des leucocytes, 345, 347, 348 ; — plaquettes, 389, 390, 391, 393, 396, 777 ; — coagulation, 401, 415, 416, 418, 419 ; — hémolyse, 470 ; — agglutination des hématies, 477 ; — rate, 391, 777 ; — radiations, 1001.  
 PAISSEAU, 910, 926, 931.  
 PAJAUD, 896.  
 PANIZZA, 1042, 1047.  
 PANUM, 900.  
 PAPPENHEIM, technique, 45, 50, 51 ; —



- hématies granulo-filamenteuses, 85 ;  
 — leucocytes, 216, 225, 228 ; — moelle  
 osseuse, 672, 1020 ; — leucémie, 978,  
 995.  
 PARIS, 998.  
 PARISOT, 848, 852.  
 PARKES WEBER, 125, 980.  
 PARVU, 366, 925, 995.  
 PASTEUR, 147.  
 PASTEUR-VALLÉRY-RADOT, 455.  
 PATON, 837.  
 PATTON, 336.  
 PAULI, 448.  
 PAVIOT, 849.  
 PEIGNEY, 899.  
 PEKELHARING, 411.  
 PEMBREV, 871, 891.  
 PENSA, 819, 823, 841.  
 PÉREZ (Ch.), 380.  
 PERNET, 471.  
 PÉRON, 311.  
 PERRIER, 1036.  
 PERRIN, 331, 339, 343, 353.  
 PETETIN, 1055.  
 PETRONE, 798, 848, 922.  
 PETRY, 231.  
 PETTIT, technique, 6 ; — granulations  
 libres, 396 ; — réaction myéloïde du  
 foie, 595, 913, 991 ; — tissu lymphoïde,  
 diffus, 616 ; — liquide céphalo-rachi-  
 dien, 1045.  
 PEYRON, 317.  
 PFEFFER, 261, 440, 447.  
 PHISALIX, 209, 462, 782.  
 PICARD, 793.  
 PICOU, 803.  
 PICQUÉ, 880.  
 PIETTRE, 144, 157, 159, 192.  
 PIGACHE, 853.  
 PILLIET, 595, 788.  
 PINKUS, 960, 978, 987.  
 PINOY, 7.  
 PIPER, 782.  
 PIWOWAROW, 585.  
 PLATO, 55, 367.  
 PLESCH, 999.  
 POHL, 460.  
 POISEUILLE, 269.  
 POLETAEW, 900.  
 POLICARD, mitochondries, 234 ; — chi-  
 miotaxie, 246, 260 ; — plasmocytes,  
 298, 323 ; — plasmodies, 316 ; — tissu  
 lymphoïde diffus, 597, 598 ; — glomérule  
 1053.  
 POLLAK, 896.  
 PONFICK, 669, 685.  
 POPPER, 336.  
 PORTIER, 376, 378, 394, 843, 854, 1024.  
 POSNER, 424.  
 POTAIN, 107.  
 POUCHET, 585, 780, 1017.  
 POULAIN, 377, 382, 746.  
 PRAT, 358.  
 PRATT, 391.  
 PRENANT (A.), technique, 51 ; — pigment  
 sanguin, 207 ; — tissu lymphoïde dif-  
 fus, 605 ; — thymus, 812, 829, 830, 831,  
 834 ; — trachées, 1038.  
 PRENANT (M.), 277, 534, 623, 640, 1036.  
 PRÉVOST, 127.  
 PREYER, 169.  
 PRICE-JONES, 135.  
 PRÖSCHER, 43, 344, 356.  
 PROUHO, 1035.  
 PROWAZEK, 910.  
 PRYMAK, 819.  
 PUGLIÈSE, 205, 796.  
 PUSTOWOITOW, 768.  
 QUINCKE, 86, 169, 177, 202, 916, 928.  
 QUINQUAUD, 140, 177, 1073.  
 QUINTON, 450, 1035.  
 QUISERNE, 120, 121, 124, 1030.  
 RABL, 831.  
 RAGOSA, 914.  
 RAJEWSKY, 172.  
 RAMOND, 803, 952, 978.  
 RANSOM, 460.  
 RANVIER, examen du sang dans les  
 vaisseaux, 16, 29 ; — hématies, 71,  
 73, 94, 95, 102 ; — hémoglobine muscu-  
 laire, 190 ; — leucocytes, 232, 243, 245,  
 247, 251, 253, 254, 260, 264, 265, 267,  
 377 ; — diapédèse, migration, 268, 269,  
 279, 281, 283 ; — tissu conjonctif, 284,  
 286, 287, 290 ; — clasmatoctes, 291,  
 292, 293, 294 ; — inflammation, 306, 308,  
 310, 318, 319, 320, 322 ; — influence de la  
 stase sur les leucocytes, 346 ; — rôle des  
 leucocytes dans les échanges, 381, 382 ;  
 — globulins, 395, 396, 400 ; — coagula-  
 tion, 395, 408 ; — granulations du  
 plasma, 430 ; — cellules vaso-forma-  
 tives, 582 ; — injections vasculaires,  
 647 ; — ossification, 653, 657 ; — moelle  
 osseuse, 669, 673 ; — ganglion lymphati-  
 que, 693, 694, 704, 706, 709, 710, 713,  
 723, 725, 728, 734, 742 ; — développe-  
 ment des lymphatiques, 737 et s. ; —  
 leucémie, 988 ; — système lymphati-  
 que, 1043 et s., 1047 et s. ; — système  
 vasculaire, 1054, 1067.  
 RAOULT, 440.  
 RATHERY, 980.  
 RAUBER, 1076.  
 RAVAUT, 324, 327, 330.  
 RAWITZ, 228.  
 RAYBAUD, 5, 592.  
 RAY LANKESTER, 190.  
 RECKLINGHAUSEN, 261, 268, 278, 281, 397,  
 1044, 1045.

- REGAUD, technique, 26, 48, 235, 243; — pigment ferrugineux, sidérose, 202, 943; — mitochondries, 234, 235, 236; — mastzelles, 298; — cyto-diagnostic, 329; — œuf du lapin, 482; — différenciation cellulaire, 658; — thymus, 811, 813, 818, 851; — radiations, 811, 813, 818, 845, 846, 847, 851; — leucémie, 992.
- REGNARD, 121.
- REHDER, 230.
- REHN, 673, 959.
- REINBACH, 351.
- REINERT, 113, 116, 182.
- REMLINGER, 1077.
- RÉMY, 649.
- RENAUT, colorations vitales, 55, 302; — leucocytes, 228; — cellules du tissu conjonctif, 294; — inflammation, 309; — cellules vaso-formatives, 582; — tissu lymphoïde du tube digestif, 606, 616; — lymphatiques, 728, 737, 738.
- RENDU, 125.
- RENN, 615.
- RÉNON, 1000.
- RETTNER, 66, 393, 582, 620, 735, 740.
- RETZIUS, 636, 714, 778.
- REY, 351.
- RIBADEAU-DUMAS, 888, 922, 931, 991, 1031.
- RIBBERT, 56, 408, 620, 698, 733, 993.
- RIBÉMONT, 589.
- RIBIERRE, 456, 458, 940, 981.
- RICHET (Ch.), masse totale, 141; — leucocytose, 346; — choc anaphylactique, 364; — solutions isotoniques, 450, 887; — rate, 797; — hémorragies, 870; — transfusion et anaphylaxie, 888; — leucémie, 978.
- RICHTER, 714.
- RIEDER, 222, 257, 346, 347, 349, 353, 356, 674.
- RIESS, 682.
- RIEUX, 911.
- RINDFLEISCH, 648.
- RINGER, 449.
- RISSLING, 465.
- RIST, 922.
- RITTER, 732.
- ROBERT, 459.
- ROBERT-TISSOT, 143.
- ROBERTSON, 768.
- ROBIN, 215, 635, 967, 1047.
- RODIER, 917.
- ROGER, viscosité du sang, 143; — exsudats, 331, 972; — leucocytose, 360, 361; — globulins, 389; — moelle osseuse, 648, 678, 684, 685, 686; — leucémie, 990, 991.
- ROHNSTEIN, 887, 894.
- ROLLETT, 73, 87, 447.
- ROMAN, 993, 995.
- ROMANOWSKY, 42, 47.
- ROMIEU, 87, 102, 105, 534.
- RONCHÈSE, 476.
- ROQUE, 930, 943.
- ROSA, 275, 1037.
- ROSENBERGER, 970.
- ROSENQVIST, 675, 914.
- ROSIN, 37.
- ROSSELLO, 354, 784.
- RÖSSLE, 707.
- ROSTAIN, 471, 935, 936, 937.
- ROTH, 316, 901.
- ROUCHY, 147.
- ROUDOWSKA, 378, 379, 976.
- ROUS, 310, 739.
- ROUSLACROIX, 347.
- ROUSSY, 314, 316, 317.
- ROUX, 372.
- RUBASCHKIN, 35, 508.
- RUBEN, 831.
- RUBENS-DUVAL, technique, 35, 49; — tissu conjonctif, 285, 287; — plasmocytes, 295, 298; — inflammation, 317, 321, 322, 581; — exsudats, 331; — moelle osseuse, 683, 686, 687, 688; — ganglions, 730, 743, 750; — centres germinatifs, 733; — rate, 757, 795, 798, 991; — leucémie, 977, 978, 991.
- RUBINSTEIN, 351, 995.
- RÜCKERT, 528, 530, 531, 541, 542, 546, 547.
- RUDBERG, 845, 853.
- RUFFINI, 778.
- RUHRÄH, 848.
- RUSSELL, 418.
- RUSSO, 424.
- RYWOSCH, 73, 447, 452, 456.
- SABBATANI, 417.
- SABIN, 723, 728, 737, 782.
- SABOURAUD, 368, 407.
- SABRAZÈS, technique, 53; — hématies, 78, 82, 83, 84; — leucocytes, 225, 227, 257, 344; — mastzelles, 289; — sérosité péritonéale, 303; — éosinophilie, 316; — leucocytose, 358, 362; — anémies toxiques, 895; — cristaux de Charcot, 967, 968; — leucémies, 970, 975, 978, 982.
- SACERDOTTI, 389.
- SACHS, 243, 456, 462.
- SACQUÉE, 327, 351.
- SAHLI, 176.
- SAINT-GIRONS, 141, 336, 358, 450, 884, 887.
- SAINT-MARTIN (de), 160, 169, 170, 171.
- SAINT-REMY, 830, 831.
- SALKIND, 853.
- SALMON, 223.
- SALVESEN, 142.
- SARAGEA, 131, 132, 134, 563.
- SAUPHAR, 907, 999.
- SAUVAN, 462.

- SAXER, 506, 563, 579, 723.  
 SCHAEFFER, technique, 40; — volume globulaire, 138; — mitochondries, 234; — ultra-microscopie, 428; — hémolyse, 450, 451, 452, 455, 456, 460, 464, 465, 472, 473.  
 SCHAFER, 831, 851.  
 SCHAMBACHER, 819.  
 SCHAUMSLAND, 541, 542.  
 SCHAUMAN, 675, 872, 914.  
 SCHIFF, 117, 182.  
 SCHILLING, 56, 783.  
 SCHILLING-TORGAN, 66, 89.  
 SCHLAGENHAUFER, 803.  
 SCHLECHT, 56.  
 SCHLEIP, 354.  
 SCHLEMMER, 590.  
 SCHMALTZ, 117.  
 SCHMIDT, 410, 412, 415, 895, 899.  
 SCHMORL, 432, 1076.  
 SCHNEIDER, 370, 394, 534, 621, 1038.  
 SCHÖBL, 1055.  
 SCHOEFFER, 926.  
 SCHÖENENBERGER, 906.  
 SCHOTT, 231, 302, 307, 702.  
 SCHREINER, 608.  
 SCHRIDDE, 223, 234, 236, 310, 534, 567.  
 SCHUBERG, 51.  
 SCHULZ, 359.  
 SCHULZE (F. E.), 1035.  
 SCHULTZE (W. H.), 378.  
 SCHULTZE (Max). V. Max Schultze.  
 SCHUMACHER, 703, 734, 745, 760, 762, 854.  
 SCHUPFER, 972.  
 SCHUR, 461, 677, 682, 684, 685, 688.  
 SCHWALBE, 392.  
 SCHWANN, 582.  
 SCHWARZ, 225, 231, 354, 969.  
 SCHWEIGER-SEIDEL, 310, 755, 768, 1044.  
 SCHWINGE, 182.  
 SCOTT, 43, 56.  
 SEELIG, 965.  
 SEGLAS, 330.  
 SEGUIN, 316, 366, 373.  
 SELENKA, 508, 520.  
 SELLIER, 121, 122.  
 SELLING, 125, 364, 896, 995.  
 SMITH, 874.  
 SENATOR, 684, 900, 901, 984.  
 SERGENT, 78, 912.  
 SERTOLI, 696.  
 SEVESTRE, 909, 931.  
 SEYDERHELM, 931.  
 SFAMENI, 117.  
 SHERRINGTON, 360.  
 SHINKISHI HATAI, 837.  
 SHIPLEY, 79, 101.  
 SIACWILLO, 228.  
 SICARD, nombre des hématies, 115; — exsudats, 329, 330, 332; — éosinophilie, 354; — séro-diagnostic, 478; — anémies, 896; — leucémie, 991; — échantillons entre la mère et le fœtus, 1077.  
 SICHERER, 261.  
 SIEBEL, 56.  
 SIEDENTOPF, 424.  
 SIEDLECKI, 237, 595.  
 SIEGEL, 997.  
 SIHL, 350.  
 SILVESTER, 729.  
 SIMON, 112, 300, 381, 619, 947, 1048.  
 SIMONIN, 914.  
 SIMPSON, 56.  
 SMIECHOWSKI, 533.  
 SMITH, 140, 901.  
 SNAPPER, 458.  
 SNEATH, 783.  
 SNESSAREW, 773.  
 SOBOTA, 520, 550, 782.  
 SÖDERLUND, 837.  
 SOKOLOFF, 800.  
 SOLI, 838, 852, 853.  
 SOMMER, 852.  
 SOPER, 733, 790.  
 SOUBIES, 122.  
 SOULIÉ, 775, 792, 831.  
 SOUPAULT, 750.  
 SPALLITA, 891.  
 SPÉE, 521.  
 SPILLMANN, 56, 112, 383, 685.  
 STADELMANN, 894, 938.  
 STAHL, 261.  
 STARLING, 1029.  
 STASSANO, 290.  
 STÄUBLI, 302.  
 STEIN, 146, 149, 745.  
 STEPHAN, 228.  
 STEPHENS, 462.  
 STERN, 465.  
 STERNBERG, 798, 960, 978, 982, 983, 991, 992, 993, 995.  
 STEWART, 446, 447.  
 STHEEMAN, 746.  
 STIEDA, 854.  
 STIENON, 343, 349, 351, 995.  
 STILLING, 797.  
 STINI, 77, 139, 870, 874.  
 STOCKMAN, 686, 687.  
 STODEL, 246, 359.  
 STÖHR, 619, 620, 811, 832.  
 STOKES, 157.  
 STODENSKY, 373.  
 STRAHL, 541, 542.  
 STRASSER, 671.  
 STRAUS, 329.  
 STRAUSS, 423, 887, 894.  
 STRUBELL, 879.  
 STRYZOWSKI, 196.  
 STSCHASTNYI, 328.  
 STUBENRAUCH, 790.  
 STÜHLEN, 928.  
 SUBBOTIN, 177, 190.

- SUCHARD, 60, 61, 1059, 1060.  
 SUTER, 121.  
 SWAEN, 546, 549, 550, 551, 552.  
 SYK, 818.  
 SYLLABA, 926.  
 TAKAKI, 373.  
 TALLQVIST, 176, 344, 686, 914.  
 TANNENBERG (C. de), 902, 923.  
 TARASSEVITCH, 263, 328, 369, 375.  
 TEACHER, 521.  
 TEBBUTT, 329.  
 TEDESCHI, 205, 783, 796.  
 TEICHMANN, 165, 167, 193, 196.  
 TEICHMÜLLER, 300.  
 TELLYESNICZKY, 20, 31.  
 TÉMOIN, 803.  
 THIROLOIX, 849.  
 THOMA, 111, 768.  
 THOMÉ, 763.  
 THOMSON, 43.  
 THOREL, 803.  
 TIFFENEAU, 159, 198, 200.  
 TIMOFEJEWSKI, 360.  
 TISSOT, 114, 123, 160.  
 TIXIER, leucocytose, 356; — purpura, 356, 420; — moelle osseuse, 683, 684, 687, 688; — rate, 795; — thymus, 848; — anémies, 907, 930, 931, 980; — leucémie, 982, 989.  
 TIZZONI, 783, 790.  
 TOLDT, 736.  
 TONKOFF, 713, 714, 782.  
 TORNIER, 648.  
 TORRE, 651, 673, 676, 1016, 1017.  
 TOURNEUX, 482, 601, 831, 835, 857, 1044.  
 TRAUBE, 437.  
 TRAUTMANN, 601, 616.  
 TRIBONDEAU, 43.  
 TRIBOULET, 848, 922.  
 TROISIER, 201, 470, 938, 941, 942.  
 TSCHASCHIN, 55, 56, 307.  
 TSCHISTOWITCH, 359, 585, 349, 952, 1077.  
 TUFFIER, 357.  
 TÜRK, 125, 222, 995.  
 UHLIK, 150.  
 UHLMANN, 247.  
 ULLMAN, 849.  
 UNGER, 336.  
 UNNA, 40, 46, 295, 296, 379.  
 URCELAY, 453.  
 UTENDÖRFER, 344.  
 VAILLARD, 247.  
 VALLÉE, 82, 225, 344, 895.  
 VAN BEMMELN, 830.  
 VAN BENEDEN, 482, 489, 1034.  
 VAN BERGEN, 344.  
 VAN DER STRICHT, ébauches sanguines, 485, 506, 522, 545; — foie embryonnaire, 563, 566, 567; — cælome, 571; — mégacaryocytes, 636, 637; — moelle osseuse, 639, 648, 649, 651, 676, 682, 685; — rate, 797, 801.  
 VANEY, 380.  
 VAN GIESON, 51.  
 VANT'HOFF, 440.  
 VANVERTS, 794.  
 VAQUEZ, polyglobulies, 124, 125, 126; — diamètre des hématies, 133, 939; — leucocytose, 360; — thrombose, 408; — résistance globulaire, 453, 454, 456, 458, 940; — splénectomie, 793; — leucémie, 981, 995.  
 VARIOT, 649.  
 VAST, 454, 457, 894, 938.  
 VAUCHER, 309, 312, 423, 1029, 1032.  
 VEAU, 350, 849.  
 VEILLON, 121.  
 VERDUN, 830, 831, 835.  
 VER EECKE, 832.  
 VERMOREL, 311, 312, 320, 321, 849.  
 VERNET, 592.  
 VERWORN, 261.  
 VIALLETON, 531, 720, 829, 832, 1042, 1043.  
 VIAULT, 121.  
 VIBERT, 118, 129, 132, 168, 895, 897.  
 VIERORDT, 106, 116, 118, 119, 171, 418.  
 VIGLIOLI, 78.  
 SIGNAL, 243.  
 VIGUIER, 913.  
 VILA, 144, 157, 159, 192.  
 VINCENT, 247, 462.  
 VIOLA, 871.  
 VIRCHOW, 199, 201, 215, 295, 918, 944, 987.  
 VOIT, 900.  
 VOLKMANN, 990.  
 VULPIAN, 967, 1016.  
 VULPIUS, 794.  
 WACHHOLZ, 196.  
 WAGNER, 127, 368.  
 WAISSER, 143.  
 WALDEYER, 295.  
 WALDSCHMIDT, 600.  
 WALDSTEIN, 994.  
 WALLGREN, 302.  
 WALLICH, 336, 478.  
 WALLISCH, 817.  
 WALTER, 1044.  
 WARTHIN, 733.  
 WARTHON JONES, 62, 215.  
 WASSEN, 811, 836.  
 WASSERMANN, 357, 373, 476, 534.  
 WEBER, 60, 61, 142, 237, 528, 530, 913.  
 WEBER (Parkes). V. Parkes Weber.  
 WEDL, 147.  
 WEGNER, 646.  
 WEIDENREICH, fixation, coloration, 32, 51; — hématies, 59, 74, 78, 87, 88; — leucocytes, 216, 221, 225, 231, 232, 251,



- 257, 344; — cellules migratrices, 293;  
— réaction inflammatoire du tissu  
conjonctif, 307, 310; — corpuscules  
salivaires, 332, 619; — ganglion lym-  
phatique, 702, 739; — glandes hémolym-  
phatiques, 733; — rate, 760, 771;  
— thymus, 851.
- WEIGERT, 35, 407.
- WEIL (A.), 429.
- WEIL (E.), polyglobulies, 124, 126; — ex-  
sudats, 331; — myélocytose, 355; —  
hémophilie, 419, 420, 421; — moelle  
osseuse, 685, 687, 743; — rate, 798, 801;  
— transfusion, 888; — leucémie, 361,  
972, 973, 978, 979, 980, 981, 990, 991.
- WEILL (Jeanne), 896.
- WEILL (P.), 219, 223, 230, 300, 619.
- WEINBERG, 316, 354, 361, 366, 373.
- WEISS, 63.
- WEISSENACH, 458, 470, 925, 930.
- WEISSENBERG, 822.
- WELCH, 73, 447.
- WELCKER, numération des hématies, 107,  
115, 116; — diamètre des hématies,  
129, 130, 131; — surface globulaire, 135,  
136; — masse totale, 140, 142; — do-  
sage de l'hémoglobine, 173.
- WELSH, 329.
- WENCKEBACH, 542, 550, 854.
- WERIGO, 261, 359.
- WERNER, 998.
- WERTHEIMER, 589.
- WERZBERG, 227.
- WESTPHAL, 289, 290.
- WETTERER, 997, 999.
- WICHMANN, 208.
- WIDAKOWICH, 520.
- WIDAL, hématies granuleuses, 84; — po-  
lyglobulies, 124, 125; — éosinophilie,  
316, 360, 362; — cyto-diagnostic, 324  
et s.; — hémoclasie, 364, 391; — ré-  
sistance des globules rouges, 456, 458;  
— séro-diagnostic, 478; — anémies,  
896, 926, 928; — autolysines, hémoglo-  
binurie paroxystique, 471, 934, 935, 936,  
937; — ictères hémolytiques, 201, 458,  
799; 938, 940, 941, 942; — équilibre phy-  
sico-chimique du sang, 1029, 1031,  
1032.
- WIESEL, 848, 849, 853.
- WILBOUCHEWITCH, 116, 118, 909.
- WILDERMUTH, 671.
- WILLEBRAND, 344, 872, 871.
- WILLIAMSON, 349.
- WINKLER, 378.
- WINOGRADOW, 392, 675.
- WINTER, 441, 443.
- WOLFF, 216, 993, 1076.
- WORMS, 853.
- WRIGHT, 393, 418, 419, 421, 636, 640, 993.
- WURMSER, 157.
- YACOEI, 995.
- YOSHIDA, 707.
- YOUNG, 707.
- YOUREWITSCH, 585, 1077.
- ZACHARIADÈS, technique, 281, 707; —  
cornée, 281; — phagocytose et histo-  
genèse, 380; — hémolyse, 459; — fibrille  
conjonctive, 583; — tissu réticulé, 707,  
708, 711.
- ZAK, 959.
- ZALESKI, 196.
- ZAPPERT, 353.
- ZEHNER, 999.
- ZENKER, 32, 967.
- ZIEGLER (E.), 550, 573, 596.
- ZIEGLER (K.), 978, 983, 989.
- ZIEMKE, 156, 157.
- ZIETZSCHMANN, 300.
- ZOTTA, 276.
- ZOTTERMAN, 831.
- ZSIGMONDY, 424.
- ZUCKERKANDL, 832.
- ZUNTZ, 113, 120, 587, 588, 589, 591, 1029,  
1076.
- ZUNZ, 853.



## TABLE ALPHABÉTIQUE DES MATIÈRES

---

- Abaissement moléculaire, 442.  
 Abscess, 312, 313, 326, 350, 356, 383, 972.  
     — de fixation, 313.  
 Abrine, 462.  
*Abramis*, 115, 178.  
 Absorption, 381, 1049 et s., 1054. V. aussi  
     Villosités, Chylifères.  
*Acanthias*, 547, 781.  
 Accouchement, 117, 346, 929.  
 Acétylène, 190.  
 Acide cyanhydrique, 892.  
     — osmique (préparation des solu-  
         tions), 24.  
 Acides (action sur les hématies), 97.  
     — (hémolyse), 459, 460, 466.  
 Acide phénique, 933.  
     — phosphorique, 998 et s.  
     — pyrogallique, 894, 933.  
     — urique, 955, 969, 970, 976, 998 et s.  
 Acidophiles (leucocytes), 226. V. aussi  
     Eosinophiles.  
*Acipenser*, 553, 594.  
 Acraniens, 1041. V. aussi Amphyoxus.  
 Acridiens, 622.  
 Actinies, 365, 1034.  
 Adénite, 747 et s.  
 Adéno-lymphangiomes, 731.  
 Adénophlegmon, 350.  
 Adipose, 915.  
 Adsorption, 450.  
 Afférent (lymphatique), 696, 718.  
 Age, 117, 180, 467.  
 Agglutination (des hématies), 477.  
 Agglutinines, 477.  
 Aire embryonnaire, 484 et s.  
     — mésodermique, 485 et s.  
     — vasculaire, 480 et s.  
 Albuminurie, 904.  
 Alcool au tiers, 706.  
 Alcools (hémolyse), 459.  
 Alcoolisme, 330.  
 Alexine, 370 et s., 468 et s.  
 Alimentation, 118, 183, 903.  
     — lactée, 182.  
     — parentérale, 382.  
 Allaitement, 182, 902.  
 Allanto-chorion, 1063.  
 Allantoïde, 498 et s., 1061 et s.  
*Allobophora*, 274.  
 Altérations artificielles, 64, 74, 255. V  
     aussi artefacts.  
 Altitude, 121, 184.  
 Ambocepteur, 469.  
 Amibocytes, 272.  
 Amitose, 265, 266, 621. V. aussi division  
     directe.  
*Ammocetes*, 130.  
 Ammocete, 596, 603.  
 Ammoniaque (action sur les hématies),  
     100.  
 Amphineures, 105, 277.  
 Amphipodes, 622.  
 Amphyoxus, 105, 277, 1040, 1041.  
**Amygdales**, 614 et s., 297, 604 et s., 804  
 Amygdales palatines, 614 et s.  
     — œsophagienne, 608.  
     — laryngée, 601.  
     — pharyngée, 612 et s.  
     — tubaire, 607.  
 Anaphylaxie, 363, 479, 888  
 Anatides, 728.  
 Ane, 387, 463.  
**ANÉMIES**, 869 et s., Essai de clas-  
     sification, pathogénie, 889 et s. ; —  
     Anémies toxiques exp. 892 ; — Anémies  
     toxiques chez l'homme, 897 et s. ; —  
     Anémies par troubles de la nutrition,  
     899 ; — Anémies secondaires, 907 et  
     s. ; — Anémie palustre, 910 et s. ; —  
     Anémies infantiles, 919 et s., 931 et s. ;  
     — Anémies essentielles, 923 ; — Ané-  
     mies et parasites intestinaux, 913 ; —

- Anémies liées à des troubles de l'évolution, 915; — Anémie de Jaksch et Luzet, 932, 980; — Anémie des mineurs, 914; — Anémie des radiologues, 997 et s.; — Anémie saturnine, 895 et s., 898; — Anémies spléniques, 931 et s., 980; — leucocytose dans les anémies, 352, 874, 885; — myélocytose, 355, 885; — globulins, 390; — résistance des hématies, 458; — moelle osseuse, 682, 877 et s.
- Anémies pernicieuses**, 923; — lésions du sang, 923 et s.; — lésions des organes hématopoïétiques, 926; — lésions viscérales, 927; évolution, formes cliniques, 928; — étiologie, pathogénie 929; — anémie pernicieuse de l'enfant, 931; — anémie pernicieuse et leucémie 978; — corps de Cabot, 77; — restes nucléaires, 78; — diamètre des hématies, 133; — moelle osseuse, 682 et s.
- Anémie post-hémorragique**, 869 et s.; — anémie post-hémorragique expérimentale, 869; — anémie post-hémorragique expérimentale chronique, 876; — anémie post-hémorragique aiguë chez l'homme, 878; anémie post-hémorragique chronique chez l'homme, 886; — anémie post-hémorragique et radiations, 1001; — restes nucléaires, 77; — déformations globulaires, 86; — globules rouges nucléés, 90; — diamètre des hématies, 133; — moelle osseuse, 675, 682.
- Anesthésiques, 246.
- Anguilla*, 115, 178.
- Anguille, 466, 596, 597.
- Anguillula*, 915.
- Anguis*, 541, 830.
- Anhydride carbonique, 190.
- Aniline, 191, 894.
- Anisocytose, 83, 133.
- Ankylostome, 913, 929.
- Ankylostomiase, 354, 357.
- Annélides, vaisseaux, 10, 1036; — sang, hématies, 16, 105; — hémoglobine, 208; — leucocytes, 273; — mésoderme, 570.
- Anoures. V. Batraciens.
- Anthozoaires, 1034.
- Anthraxose, 745.
- Anthropoïdes, 464.
- Anticoagulants, 404, 416.
- Anticorps, 469 et s. V. aussi Immunité Sensibilisatrice, Antitoxine, Hémolysines acquises.
- Antigène, 471 et s.
- Antihémolysines, 470.
- Antilope, 130.
- Antitoxines, 372, 1077.
- Anurie, 1031.
- Appendice, 617 et s., 1019 et s.
- Appendicite, 350, 357.
- Apus*, 208.
- Arachnides, 622, 1038. V. aussi Aranéides.
- Aranéides, 276, 277, 621.
- Araneus*, 621.
- Arca*, 105, 208, 276, 1039.
- Argon, 159.
- Arsenic, 896.
- Artefacts, 52.
- Artère vitelline, 495 et s., 531.
- Artérine, 146, 163.
- Artérioie à bousse, 768.
- Arthropodes, 275, 277, 621, 1037. V. aussi Insectes, Crustacés, etc.
- Artifices de préparation. V. Artefacts.
- Ascaris, 354, 915.
- Ascensions, 121.
- Ascite, 328, 971.
- Asphyxie, 347.
- Aspiration thoracique, 589 et s.
- Astéries, 273, 1035.
- Asthme, 333, 353.
- Athrepsie, 848.
- Atropine, 247.
- Auchenia*, 129. V. aussi Lama.
- Autolysines, 470.
- Autruche, 130, 856.
- Aviateurs, 123.
- Avitaminose, 680, 843, 1021 et s., 1024.
- Axolotl, 91, 93, 130, 256, 266, 554, 834.
- Azote, 159.
- Azur de méthylène, 42.
- Azurophile (granulation), 216.
- Bactériolyse, 370.
- Baleine, 129.
- Balæna*, 129.
- Bande de Soret, 156.
- Bande de Stokes, 157.
- Bandelettes mésodermiques, 570.
- Bandes d'absorption (de l'hémoglobine), 155.
- Basicchromatine, 502, 640, 948.
- Batrachoseps*, 104.
- Batraciens**, récolte du sang, 7; — membranes vasculaires, 28; — hématies, 91, 116, 130; — cristaux d'hémoglobine, 147; — quantité d'hémoglobine, 178; — nombre d'hématies, 178 — valeur globulaire, 178; — pigments, 206, 207; — leucocytes, 227, 235, 242, 345; — clasmatoocytes, 291; — plasmocytes, 297; — leucocytes du tissu conjonctif, 299; — cellules fusiformes, 397; — résistance des hématies, 455; — ébauches sanguines, 553 et s.; — tissu lymphoïde du foie, 594 et s.; — tissu lymphoïde du rein, 597 et s.; — tissu lymphoïde du tube digestif, 604 et s.;



- moelle osseuse, 671, 672; — organes lymphoïdes cervicaux, 734, 735; — rate, 751, 779, 782, 792; — thymus, 806 et s., 820 et s., 829 et s., 811; — rénovation sanguine, rythme saisonnier, 1009 et s.; — système lymphatique, 1042 et s.; — respiration cutanée, 1054 et s.; — branchies, poumons, 1056 et s.
- Benzène, 125, 364, 896, 898, 995.
- Benzidine, 55, 379.
- Benzol, 257. V. aussi Benzène.
- Bichromate de potasse pour fixation, 31.
- Bile (hémolyse), 70, 460.
- Bilharziose, 354.
- Bilirubine, 198, 200.
- Bioblastes, 234.
- Bioxyde d'azote, 190.
- Blastopore (et ébauches sanguines), 512, 558 et s.
- Blennorrhagie, 219, 257, 332, 334, 349.
- Bleu azur, 42.
  - Borrel, 42.
  - crésyl brillant, 54, 258.
  - de méthylène, 41.
  - de méthyle, 51, 707.
  - de Nil, 54, 258.
  - pyrrol, bleu trypan, 55, 294.
  - de Prusse, 202.
  - polychrome, 46.
  - de Unna, 46.
  - de Saint-Denis, 707.
  - de toluidine, 40, 47.
  - de Zachariadès, 707.
- Bœuf, 146, 303, 340, 452, 455, 567, 614, 625, 693, 704, 714, 758, 778, 805, 1042.
- Bombyx, 209.
- Bonellia, 105.
- Bothriocéphale, 914, 929.
- Bothriocephalus, 914.
- Bouchon cloacal, 857.
- Bourgeons charnus, 323.
  - de croissance, 1044, 737.
- Bourse pharyngée, 613.
- Bourse de Fabricius**, 854 et s.; — développement et histogenèse, 857 et s.; — involution physiologique, 859 et s.; — involution expérimentale, 862 et s.; — la bourse, thymus cloacal, 866 et s.
- Bouton d'Orient, 353.
- Branchie, 1056 et s., 1073.
- Brebis, 1064.
- Bronches, 601.
- Bronchite, 333.
- Broncho-pneumonie, 333.
- Brûlures, 204, 893.
- Bryozoaires, 275, 822.
- Bufo, 227, 603.
- Bulles, 331.
- Buthus, 276, 621.
- Cadavériques (altérations), 74, 257.
- Cadavre, 194, 257, 409, 967.
- Caducque, 1067 et s.
- Caillot, 321, 402, 405, 406, 408, 409, 413. V. aussi Coagulation.
- Cal, 673, 852.
- Caméléon, 130.
- Camélides, 63, 116, 129.
- Camelus, 129.
- Canal diaphysaire, 625.
  - médullaire, 666.
  - néurentérique, 485.
  - thoracique, 716, 1042.
- Canalicules de Holmgren, 823.
- Canard**, nombre des hématies, 115; — diamètre des hématies, 130; — volume du sang, 141; — leucocytes, 226; — tissu lymphoïde œsophagien, 608; — plaques de Peyer, 609; — diverticule vitellin, 611; — ganglion lymphatique, 700, 715 et s.; — rate, 766 et s., 782; — thymus, 806, 818; — bourse de Fabricius, 857 et s.; hémorragies, 870.
- Canaux coelomiques, 1036.
  - de Havers, 666.
  - radiaires, 1034.
  - du suc, 281, 1045.
- Cancer, 328, 330, 390, 433, 688, 882, 908, 929, 939. V. aussi Néoplasme.
- Canepetière, 610, 769, 779.
- Capacité d'absorption, 160, 161.
  - globulaire, 139.
  - respiratoire, 160, 161, 169.
- Capillaire marginal, 1048.
  - terminal, 763 et s.
- Capitella, 208.
- Capsa, 105.
- Capsule du ganglion, 704.
  - de la rate, 752.
  - du thymus, 825.
  - crânienne, 599.
- Capuchon amniotique, 495 et s. V. aussi Proamnios.
- Carausius, 276.
- Carcinus, 276.
- Carence, 899. V. aussi Avitaminose.
- Carmin, 36, 56.
- Carnassiers, 522, 831, 1064, 1075.
- Carotine, 199.
- Carpe, 596, 1057, 1073.
- Cartilage sérié, 655 et s.
- Caryocinèse. V. Mitose.
- Caryolyse, 326. V. aussi Pycnose.
- Caryorrhexis, 256.
- Cascoar, 130.
- Castration, 853.
- Catalase, 166.
- Cavité bucco-pharyngée, 604 et s., 612 et s. V. aussi Pharynx.
- Cavité gastro-vasculaire, 1034 et s.
- Cavités médullaires, 652.
- Cavité pleurale, 312.

- Cavités séreuses, 301.
- Cellules adipeuses, 287, 314, 661 et s.
- chloragènes, 275.
  - conjonctives, 286, 314, 319.
  - déciduales, 300, 1066 et s.
  - dégénérées (dans la moelle), 641.
  - du corps adipeux, 277.
  - à cuticule (thymus), 823.
- Cellule endothéliale, 287, 303, 304, 305, 306, 307, 310, 311, 324, 329, 432.
- Cellule endothéliale (des sinus de la rate), 758 et s.
- Cellules épithéliales de revêtement, 319.
- Cellule épithélioïde, 316, 820.
- Cellules d'Ehrlich, 220, 232, 285, 288, 579.
- V. aussi Mastzelles.
- Cellules de Kupffer, 56, 204, 314, 567 et s., 641, 1054.
- Cellules fixes, 280, 314.
- fusiformes, 105, 396, 672, 1011, 1016.
- Cellules géantes, 312, 314, 501, 502, 566, 822, 1071. V. aussi Plasmodies.
- Cellules glandulaires (et sang), 1051.
- inoplastiques, 583.
  - interfasciculaires, 281.
  - interlamellaires, 281.
  - interstitielles, 300, 581, 599.
  - intra-lamellaires, 281.
  - isoplastiques, 288.
- Cellule lympho-conjonctive, 310, 311.
- lymphoïde, formation dans le mésenchyme, 575 et s. V. aussi Leucocyte, Lymphogonie, Leucoblaste, etc.
- Cellules lymphoïdes primitives ou germinales, 506, 575 et s., 630, 663.
- Cellules migratrices, 278, 280, 574.
- muqueuses (thymus), 823.
  - à myofibrilles, 821.
  - myoïdes, 820.
- Cellule (de Nageotte), 331.
- Cellules néoplasiques dans les exsudats, 326, 328, 330.
- Cellules néoplasiques dans le sang, 432.
- pigmentaires, 207, 294, 825.
  - plasmiques, 295, 309, 315, 615.
- Voir aussi Plasmocytes.
- Cellules à poussière, 333.
- de Ranvier. V. Clasmatocytes des mammifères.
- Cellules rhabdomyoïdes, 821.
- rhagiocrines, 294.
  - de Rieder, 222, 956.
  - sanguines primitives, 483, 490 et s.
- Cellules spléniques primitives, 787.
- thymiques, 810.
  - de Türk, 222, 226, 664, 950.
  - vaso-formatives, 582. V. aussi Ébauches sanguines, Ébauches vasculaires.
- Centres clairs, 697.
- germinatifs, 697 et s., 740, 756 581, 600.
- Centrioles, 237, 238.
- Centrothèque, 237.
- Centrosome, 237, 85, 103, 787.
- Céphalopodes, 209, 622, 1034, 1039.
- Céphalo-rachidien (liquide), 330, 972.
- Ceralodus*, 556.
- Cerf, 130, 1064.
- Cestodes, 1036.
- Chaleur (hématies), 71, 94.
- Chambre claire, 127.
- froide, 243.
- Chameau (hématies), 63, 116, 129.
- Champignons toxiques, 893, 933, 939
- Chat**, veines jugulaires externes, 4;
- hématies dans le mésentère, 59;
  - restes nucléaires des hématies, 76;
  - globules rouges nucléés, 90, 874;
  - diamètre des hématies, 129, 131, 132;
  - cristaux d'hémoglobine, 151;
  - leucocytes, 225, 289, 340, 344;
  - cæcum, 617;
  - phagocytose dans la moelle, 641;
  - thymus, 805, 809, 846;
  - leucémie, 990;
  - placenta, 1064.
- Chauve-souris, observation de la circulation, 61, 269, 385, 386;
- hibernation, 290 et 1019. V. aussi Hibernation.
- Chéloniens, 543, 600, 606, 832, 841.
- Chevaine, 596.
- Cheval**, hématies, 129, 136;
- cristaux d'hémoglobine, 146, 149, 151, 152;
  - leucocytes, 220, 225, 289, 303, 340;
  - éosinophilie, 354;
  - observation des globulins, 387;
  - résistance des hématies, 452, 455;
  - hémolysines, 463 et s.;
  - tissu lymphoïde, 599, 601;
  - amygdales, 614;
  - moelle, 632;
  - ganglion, 704, 714, 743;
  - rate, 758 et s., 778;
  - anémie, 931;
  - leucémie, 990.
- Chèvre, 116, 129, 130, 131, 340, 455, 470.
- Chevrotain, 130.
- Chien**, veine saphène, 4;
- observation de la circulation, 61;
  - nombre des hématies, 115;
  - diamètre des hématies, 129;
  - volume du sang, 141;
  - cristaux d'hémoglobine, 146, 147, 148, 151;
  - gaz du sang, 160;
  - leucocytes, 225, 340, 344;
  - cellules d'Erich, 289;
  - cellules plasmiques, 296;
  - globulins, 389, 390;
  - résistance des hématies, 452;
  - hémolysines, 465;
  - amygdale, 614 et s.;
  - cæcum, 617;
  - moelle, 625, 675, 677;
  - ganglion lymphatique, 693 et s., 714, 726;
  - rate, 757 et s., 778, 800;
  - thymus, 805, 812;
  - anémie post-hémorragique, 870 et s.;
  - globules rouges nucléés, 874;
  - leucémie, 990, 991;
  - placenta, 1064
- Chimiotaxie, 259, 360.

- Chironomus*, 208, 276, 1039.  
 Chiroptères, 522, 792.  
 Chlorate de potasse, 191, 204, 894, 897, 933.  
 Chlorate de soude, 895.  
 Chloroforme, 246.  
 Chlorome, 994.  
 Chlorophylle, 198, 904.  
**Chlorose**, 915 et s.; — chlorose du jeune âge, 921; — chlorose tardive, 919; — poikilocytose, 86; — valeur globulaire, 185.  
 Chlorose des végétaux, 904.  
 Choanes, 606.  
 Choc anaphylactique, colloïdal, 363, 391.  
 Choléra, 133.  
 Cholestérine (et hémolyse), 460, 465.  
 Choline, 165, 379, 969, 998.  
 Chondriocotes, 234.  
 Chondriome, 234.  
 Chondriomites, 234.  
 Chondriosomes, 237.  
 Chorion, 1063 et s.  
 Chromatine, 214, 502, 640.  
 Chromatocytes, 206.  
 Chromatolyse, 256.  
 Chromochondries, 207.  
 Chyle, 1050. V. aussi Lymphé, Villo-ité, Chylifères.  
 Chyleuses (Ascites), 329.  
 Chylifères, 1047 et s.  
 Cicatrisation, 322.  
 Cinématographie, 96, 245, 1015.  
 Circulation dans le mésentère de la grenouille, 268, 341.  
 Circulation dans l'aile de la chauve-souris, 61.  
 Circulation de la lymphé, 736.  
 Cirrhose, 351, 356, 677, 984.  
 — pigmentaire, 205, 943.  
 Citerne (Grande) lymphatique, 1047.  
**Clasmatocytes** des batraciens, 291, 308; — des mammifères, 293, 307.  
 Clasmatoxe, 266, 267, 292, 294.  
 Cloaque, 600, 611, 854 et s.  
**COAGULATION**, 400; — phénomènes apparents, 402; — substances favorisant ou empêchantes, 405, 416; — phénomènes histologiques, 399, 405; — mécanisme, 410; — intervention des leucocytes et des globulins, 412 et s.; — modifications pathologiques, mesure clinique, 418; — observation ultra-microscopique, 428; — coagulation du sang du fœtus, 589.  
**Cobaye**, projection du cœur, 6; — mitochondries des hématies, 79; — granulations basophiles, 81, 82; — mégalo-blaste, 90; — nombre des hématies, 115, 116, 178; — diamètre des hématies, 129; — cristaux d'hémoglobine, 146, 148, 149, 151; — quantité d'hémoglobine, 178; — valeur globulaire, 178; — cristaux d'hémine, 194; — leucocytes, 224, 225, 289, 340, 344; — réaction de la cellule endothéliale, 304, 306; — colostrum, 337; — résistance des hématies, 452, 455; — hémolysines, 465; — ébauches sanguines, 507 et s.; — foie embryonnaire, 567; — mésenchyme, 572; — sang du fœtus, 584 et s.; — cæcum, 617; — moelle, 624 et s., 648, 676, 679; — ganglion, 714; — rate, 753 et s., 778; — thymus, 806, 818, 823, 831, 834, 845; — anémie post-hémorragique, 877; — anémie saturnine, 895; — métaplasie myéloïde, 990; — placenta, 507 et s., 1067 et s.  
 Cocaïne, 247.  
 Cæcum, 617, 606, 610, 860.  
 Coefficient lipocytyque, 451.  
 Cœlentérés, 272, 1034.  
 Cœlome, 508 et s., 569 et s., 1036 et s., 272 et s.  
 Cœur, ponction, 5 et s.; — tissu lymphoïde, 599; — leucémie, 965.  
 Cœurs lymphatiques, 738, 1042 et s., 1047.  
 Coléoptères, 276.  
 Collagène, 583, 707 et s.  
 Collargol, 56.  
 Colloïdal (État), intervention dans le choc, 363; — intervention dans la coagulation, 416; — des constituants du plasma, 422; — intervention dans l'immunité, 375; — et ultra-microscopie, 428; — et hémolyse, 448, 473 et s.  
 Colombins, 610 et s.  
 Colorants nucléaires et plasmatiques, 37.  
 — basiques, acides, neutres, 37.  
**Coloration**, méthodes, 36; — simples et combinées, 37; — progressives et régressives, 38; — mécanisme, 39; — pratique, 40; — électives et spécifiques, 39; — du sang desséché, 40; — du sang frais, 46; — vitales, 53, 258; — de la strie bordante des hématies, 97.  
 Colorimètre, 173.  
 Colorimétriques (Méthodes), 171.  
 Colostrum, 334, 335.  
 Coluber, 830.  
 Complément, 469 et s.  
 Complexe, 451.  
 Compte-globules, 107.  
 Concentration moléculaire, 439.  
 Conditions de vie, 118, 179.  
 Congélation, 73.  
 Congestion pulmonaire, 333.  
 Congyle, 237.  
 Conjonctive, 600.  
 Contraction (des hématies), 95.  
 Coqueluche, 352.

- Corbeau, 806.  
 Cordons épithéliaux, 819.  
 — de Billroth, 772.  
 — lymphoïdes de la pulpe, 772.  
 — médullaires, 697.  
 — mésoblastiques, 511 et s.  
 — mésodermiques, 570.  
 — sanguins, 511 et s., 550.  
 Cornée, 278.  
 Corps anhéroglobique, 66.  
 — annulaires ou de Cabot, 77.  
 — blanc (des Céphalopodes), 622.  
 — en croissant, 336.  
 — en demi-lune, 912.  
 — de Döehle, 219.  
 — ellipsoïde, 768.  
 — étrangers (Réaction au niveau des), 309, 312.  
 Corps interne hémoglobinique, 66.  
 — de Hassall, V. Corpuscules.  
 — de Jolly, V. Restes nucléaires.  
 — de Kurloff, 224.  
 — en pessaire, 78, 912.  
 — de Russell, 298.  
 Corpuscules centraux, 237, 238.  
 — du colostrum, 334, 335.  
 — épithéliaux, 829.  
 — de Hassall, 815, 835, 844.  
 — de Malpighi, 755 et s.  
 — paranucléaires, 102, 398.  
 — salivaires, 332, 619.  
 — thymiques, 829.  
 Cotylédons utérins, 498 et s.  
 Couche adhésive (de Poiseuille), 269.  
 — bordante ou limitante (du lobe thymique), 814, 828, 839. V. aussi Zone bordante, Bourse de Fabricius.  
 Couche corticale. V. Foie.  
 — ostéoïde, 655.  
 — de Langhans, 1070.  
 Coucou, 856.  
 Couleuvre (Ébauches sanguines), 541.  
 Coupes, 31 et s., 626.  
 Coureurs, 856.  
 Crachats, 333.  
 Crampons villeux, 1070.  
 Crapaud, 603.  
 Crêtes d'empreinte, 280.  
 Crinoïdes, 1035.  
 Crise normoblastique, 885.  
 — sexuelle, 1025 V. aussi Maturité sexuelle.  
 Cristalloïdes, 86.  
 Cristaux du sang, 144; — cristaux d'hémoglobine, 145 et s.; — morphologie, 148; — altérations, 150; — propriétés optiques, 151; — spectroscopie, 158; — cristaux d'hémine, 161, 165, 167, 193 et s.; — d'albumine, 208; — de Böttcher, 969; — de Charcot, 207, 316, 317, 334, 642, 967 et s., 978, 983; — de cholestérine, 316, 318; — de fibrine, 208; — de Florence, 165, 380, 969; — d'indigo, 165; — intraglobulaires, 86; — de murexide, 165; — du sperme, 165, 969.  
 Crocodiliens, 7.  
*Crocodylus*, 605.  
 Croissance, 1025.  
 Croissants placentaires, 490.  
 Croute osseuse périchondrale, 652 et s.  
 Crustacés, situation du cœur, 9; — pigments respiratoires, 208, 209; — leucocytes, 275; — organes lymphoïdes, 621 et s.; — système vasculaire, 1038.  
 Cryoscopie, 439 et s.  
*Cucumaria*, 105, 1035.  
 Cuivre, 896.  
 Culture (de tissus), 318, 691, 741, 836. V. aussi Survie.  
 Cyanogène, 190.  
 Cyanose, 124, 133, 687.  
 Cyclohexane, 125, 896.  
**Cyclostomes**, hématies, 104, 130; — leucocytes, 228; — ébauches sanguines, 553 et s.; — tissu lymphoïde du rein, 594; — valvule spirale, 782.  
 Cygne, 609, 699, 715 et s.  
*Cyprinus*, 130, 828.  
*Cypris*, 208.  
 Cystite, 334.  
 Cytase, 371. V. aussi Alexine.  
 Cyto-diagnostic, 323.  
 Cytoplasme des leucocytes, 215.  
 Cytosyme, 411.  
*Daphnia*, 208.  
 Débris nucléaires, dans l'aire vasculaire, 504; — dans le foie embryonnaire, 566. V. aussi Restes nucléaires.  
 Décalcification, 627.  
 Décapodes, 209, 621.  
 Decidua, 1071. V. aussi Placenta.  
 Dédoublément (de l'hémoglobine), 159.  
 Déformations des hématies, 64.  
 Dégénérescence (nucléaire), 952, 976. V. aussi Pycnose.  
 Densité (du sang), 142.  
 Dépression barométrique, 675. V. Altitude, Hyperglobulie.  
 Dérivés branchiaux, 828 et s.  
 Dermatites, 331, 353.  
 Détermination du sang, 130, 149, 167, 478.  
 Diabète, 80, 943.  
 — bronzé, 205. V. aussi Sidérose.  
 Diamètre (des hématies), 126 et s., 455, 587, 873, 884, 939.  
 Diapédèse, 268, 278, 304, 309, 314.  
 Diaphragmes oculaires de Malassez, 342.  
 Diarrhée, 123, 904 et s.  
 Diastases de défense, 433, 479.



- Diastases (hémolyse), 461.  
 Diathèse lymphogène, 988.  
 Dicyémides, 1034.  
 Différenciation (des cellules sanguines), 1006. V. aussi Ébauches sanguines, Moelle osseuse, Hématopoïèse, etc.  
 Digestion (leucocytose), 346.  
 Digitaline, 460.  
 Dimensions des hématies, 126.  
 Dinde, 611.  
 Diphtérie, 351, 355, 361, 801.  
 Dipneustes, 228, 556.  
 Dipnoïques, 130, 603 et s., 782, 807.  
 Diptères, 276.  
 Dissociation, 30.  
 — (de l'hémoglobine), 161, 162.  
 Diurèse, 123.  
 Diverticule vitellin, 611.  
 Division directe, 265, 266.  
 — — (fausse) des hématies, 93.  
 Division indirecte. V. Mitose.  
 Doridiens, 622.  
 Dosage de l'hémoglobine, du fer, 168.  
 Dysenterie, 354, 904 et s.  
 Dyspepsie, 905.  
 Eau (mouvement dans les tissus), 446 et s., 1029, 1031 et s., 1041.  
 Ébauches adipeuses, 577, 581.  
**EBAUCHES SANGUINES**, 480 et s., 556 et s., 1002 et s.; — des mammifères, 481; — du lapin, 482; — du cobaye, 507; — du rat et de la souris, 518; — de l'homme, 520; — des oiseaux, 522 et s.; — des reptiles, 540 et s.; — des poissons, 544 et s.; des sélaciens, 544 et s.; — des téléostéens, 547 et s.; — des batraciens, 553 et s.; — des dinneustes, 556; — des cyclostomes, 556.  
 Ébauches vasculaires, 490, 514 et s.  
 Échanges respiratoires, 189, 890, 970, 1061, 1073.  
 Échanges dans les leucémies, 969.  
 — d'eau, 1029 et s.  
 — (conditions anatomiques), 1033 et s.  
 Échanges entre le sang maternel et le sang fœtal, 1061 et s., 1073 et s.  
 Echinococcose. V. Kyste hydatique.  
 Echinodermes, hématies, 105; — pigments respiratoires, 208, 209; — leucocytes, 273, 275, 382, 621; — système vasculaire, 1035.  
 Echiurides, 105.  
 Écrevisse, projection du cœur, 11; — examen du sang, 14; — leucocytes, 275; — organes lymphoïdes, 621; — système vasculaire, 1038.  
 Écureuil, cristaux d'hémoglobine, 146, 149, 151; — rate, 757, 775.  
 Efférent (lymphatique) du ganglion, 696, 718, 739, 743.  
 Électricité, 73, 247.  
 Eledone, 277.  
 Éléocytes, 274, 1037.  
 Éléphant, 116, 129, 136.  
 Elephas, 129.  
 Élimination, 381.  
 Émanation. V. Radiations.  
 Embolies graisseuses, 430.  
 — tissulaires, 432, 433.  
**Embryon**, diamètre des hématies, 131; — globulins, 393; — coagulation, 404; — formation du sang, 480 et s.; — sang en général, 583 et s.; — échanges avec la mère, 1061 et s. V. aussi Foie, Aire vasculaire, Ébauches sanguines, etc.  
 Embryotrophe, 1074 et s.  
 Emphysème, 124.  
 Empreintes, 30, 49, 626.  
 Endothéliums, 641. V. aussi Cellules endothéliales.  
 Endothéliomatose, 984.  
**Enfant**, hématies, 132; — hémoglobine, 180; — leucocytes, 343; moelle osseuse, 625; — thymus, 839, 848; — anémies, 919 et s., 883, 902, 918. V. aussi Nouveau-né.  
 Engoulement, 856.  
 Entérocele, 569.  
 Entonnoirs vibratiles, 1035.  
 Éosinophiles (Leucocytes, granulations), 219 et s., 223 et s., 228 et s., 230 et s., 250, 264, 366. V. aussi Éosinophilie, Leucocytes, Granulations, Moelle, Rate, Leucémie, etc.  
**Éosinophilie** locale, 315; — pleurale, 327; — des bulles, 331; — sanguine, 353, 361, 686, 793, 953, 999.  
 Épanchements. V. Exsudats.  
 Épervier, 856.  
 Épiglote, 601.  
 Épilepsie, 330.  
 Épiploon, 27, 61, 286, 293, 296; — réaction inflammatoire, 304 et s.; — hématopoïèse, 579 et s.  
 Épithélioma, 819, 821. V. aussi Cancer, Tumeurs, etc.  
 Épithélium de la cornée, 213, 283; — urétral, 334; — de la glande mammaire, 335; — pulmonaire, 319, 333.  
 Equisetum, 777.  
 Équilibre leucocytaire. Voir Formule leucocytaire.  
 Équilibre physico-chimique du sang, 1028 et s.  
 Équimoléculaires (Solutions), 439.  
 Érysipèle, 350.  
 Erythémie, 125, 983, 1001. V. aussi Polyglobulie.

- Érythroblastes, 103, 501 et s., 639, 786; 792, 1009 et s. V. aussi Mégalo-blastes, Globules rouges nucléés, Hématies primordiales.
- Érythrocytes. V. Hématies.
- Érythrocytome, 993, 995.
- Erythrocytose. V. Polyglobulie.
- Erythrodermie, 966.
- Escargot, projection du cœur, 11; — hémocyanine, 209; — fer du foie, 904. *Esor.*, 828.
- Espaces sanguins maternels, 1067.
- Estomac (tissu lymphoïde), 605, 616, 621.
- Esturgeon, 553, 594, 596, 599, 652.
- Étalon coloré, 172.
- États hémolytiques**, 932 et s.
- Exanthèmes leucémiques, 966.
- État thymo-lymphatique, 849.
- Exercices, 180.
- Expérience de Donath et Landsteiner, 936.
- Expérience d'Ehrlich, 936.
- Expulsion (des restes nucléaires), 502, 566, 568, 980.
- Exsudat fibrineux, 320, 321, 322.
- Exsudats**, 323 et s.; — pleuraux, 324; — péritonitiques, 328; — méningés, 330; — cutanés, 331; — des muqueuses, 331; ferments, 376 et s.; — leucémies, 971 et s.
- Extraits d'helminthes, 361.
- Fausse membrane, 311.
- Fèces, 195.
- Femme, hématies, 137.
- Fer**, rôle dans la fonction respiratoire de l'hémoglobine, 162; — dosage, 168; — fer alimentaire, 199; — fer du foie, 200, 204, 568, 902, 918, 922, 929; — réactions microchimiques, 202; — fer de la rate, 205, 796; — fer des granulations leucocytaires, 231; — fer du vitellus, 533 et s.; — fer dans les ganglions, 745; — fer et anémie, 902 et s., 918 et s., 922, 929; — placenta, 1075.
- Fer à cheval placentaire, 490.
- Ferments de défense, 433, 479.
- leucocytaires, 375 et s., 955, 975 et s.
- Feuillets germinatifs, 487 et s.
- Fibres annulaires, 760.
- de Henle. V. Fibres annulaires.
- de Oppel. V. Fibres en treillis.
- de Sharpey, 667.
- synaptiques, 320, 322.
- en treillis, 708, 773.
- Fibrilles conjonctives, développement, 582; — dans la moelle, 643; — dans les ganglions, 707.
- Fibrine, 320, 395, 406, 410, 428, 876.
- Fibrin-ferment 410 et s.
- Fibrinogène, 411.
- Fibroblastes, 287.
- Fièvre bilieuse hémogloburique, 933.
- Fièvres éruptives, 353, 390.
- Fièvre récurrente, 349.
- typhoïde, 326, 327, 351, 352, 363, 390, 801.
- Filament axile, 583.
- Filaments radiés, 238.
- Filariose, 354.
- Filtration (de la lymphe dans le ganglion), 743.
- Fistule (chyleuse), 329.
- Fixateurs, 17, 18.
- Fixation**, principes généraux, 17; — pratique, 21; — fixation du sang, 22; — fixation des membranes, 27; — fixation des tissus hématopoiétiques, 30.
- Flamant, 609.
- Fluorescence (du sérum), 421.
- Fœtus**, hématies, 131, 132, 587; — résistance des hématies, 458; — sang en général, 583 et s.; — nombre des leucocytes et des hématies, 586; — quantité d'hémoglobine, 587; — diamètre des hématies, 587; — masse totale, 587; — globulins, coagulation, 588. V. Histogenèse de la moelle osseuse, des ganglions, de la rate, du thymus. — Échanges avec la mère, 1061 et s. V. aussi Embryon, Foie, etc.
- Foie**, pigment sanguin, 204; — hématopoièse, 561 et s.; — tissu lymphoïde, 594 et s., 1017; — leucémies, 962 et s.; système vasculaire, 1053 et s.
- Follicules clos, 616.
- Follicule éversé, 856.
- Follicules linguaux, 613.
- (du ganglion), 697 et s.
- de la bourse de Fabricius, 855 et s.
- Follicules de l'appendice, 1020.
- Follicule tuberculeux, 316.
- Follicules secondaires, 600, 699, 756.
- Fonction respiratoire (de l'hémoglobine), 159.
- Fonction sécrétoire (du thymus), 852.
- Foricules, 622.
- Formes d'irritation, 664.
- Formule leucocytaire, 341 et s.
- Fossettes amygdaliennes, 604 et s.
- Foyers germinatifs, 642. V. aussi Centres germinatifs.
- Foyers hémorragiques, 201.
- Fragilité globulaire. V. Résistance.
- Fragmentation des hématies, 73.
- des leucocytes, 266.
- Franges choriales. V. Villosités.
- Froid, 936.
- Gaïac (Teinture de), 163.

Gaine lymphoïde artérielle, 754.

*Galleria*, 276.

Gallinacés, 611.

Ganglions hémolymphatiques, 733.

**GANGLIONS LYMPHATIQUES**, 692 et s.; — structure, 693 et s.; — morphologie comparée, 714 et s., 733, 735; — développement et histogenèse, 723 et s.; involution, 729 et s., 1021; — régénération, 732; — histo-physiologie, 736; — histo-pathologie, 747 et s., 960, 977.

Ganoides, 228, 553, 594, 596, 603, 651, 782, 807, 834.

Gastéropodes, 209, 621, 1039.

Gastro-entérites, 905.

Gastrula, 569.

Gaz du sang, 159.

Gel, 428, 451.

Géphyriens, hématies, 105, 275; — hémoglobine, 208; — tissu lymphoïde, 621; — système vasculaire, 1037.

Germes vasculaires, 490, 514 et s.

Gestation, 117, 183, 346, 432, 433, 903, 929.

Glandes (vascularisation), 1051 et s.

Glande de Blanchard, 622.

— déciduale, 582, 1026.

Glandes génitales, 598.

— hémolymphatiques, 733.

Glande interstitielle, 582, 599, 1026.

— myométriale, 582, 1026.

Glandes post-branchiales, 829.

— salivaires, 598.

Glande sanguine (des Doridiens), 622.

Glandules branchiales, 829.

Globine, 159.

Globules blancs. V. Leucocytes.

— du lait, 336.

— rouges. V. Hématies.

**GLOBULES ROUGES NUCLÉÉS**, des mammifères, 89 et s.; — des batraciens, etc., 91 et s.; — et leucocytose, 360; — dans le sang du nouveau-né, 591; — formation chez l'embryon, 480 et s.; — dans le foie et le mésenchyme, 561 et s.; — dans la moelle, 638 et s., 660 et s.; — dans la rate, 791 et s.; — dans le thymus, 851; — dans la bourse de Fabricius, 859; — dans le sang de l'anémie post-hémorragique, 874 et s., 885; — dans les anémies, 924 et s.; — dans le sang leucémique, 953 et s.

**GLOBULINS**, 384 et s.; — forme et réactions, 385; — observation *in vivo*, 386; — observation à l'abri du contact, 387; — action des anticoagulants, 388; — agglutination, 388; — isolement, 389; — sérum antiglobulin, 389; — nombre, 389; — répartition, 391; — globulins et choc anaphylactique, 364; — recherche dans la rate, 391; — consti-

tution, 392; — origine, 392; — rôle, 394; — rapports avec la coagulation, 395, 396, 401, 415; — chez l'embryon et le fœtus, 588.

Glomérule, 1052 et s.

*Glossosiphonia*, 1036.

*Glycera*, 105, 208, 621, 1037.

Glycères, hématies, 105.

Glycogène, 223, 1074.

Glycosides (hémolyse), 460.

Goitre, 849.

— exophtalmique, 850.

*Goniada*, 105, 1037.

Goutte suspendue (Examen en), 12.

Graisse. V. Granulations, Hémocories, Absorption, Placenta, Villosités, etc.

**Granulations**, basophiles des hématies, 81, 503; — des leucocytes, 215; — azurophiles, 216, 217, 276, 977; — neutrophiles, 218; — éosinophiles, 219, 231, 969; — basophiles, 220; — graisseuses, 223, 258; — nature des granulations, 230; — lipidiques, 258; — ultra-microscopiques, 429; — pigmentaires, 431.

Granulations de Maurer, 911.

— de Schaffner, 911.

Granulo-filamenteuses (Hématies), 83, 85.

Granulomes, 297.

Gravidité, 675, 142. V. aussi Gestation.

Grefe de moelle osseuse, 672.

— d- ganglions, 733.

— de la rate, 789.

— du thymus, 836.

**Grenouille** (V. aussi *Rana*), veines musculo-cutanées, 7; — projection du cœur, 7; — examen du sang frais, 13; — examen du sang dans les vaisseaux, 16; — circulation pulmonaire, 17; — membranes vasculaires, 28, 29; — hématies, 91, 98, 130, 136, 186; — volume du sang, 141; — hémoglobine, valeur globulaire, 186; — lymphes, 239, 261; — sacs lymphatiques, 239; — leucocytes, 240; — circulation et observation de la diapédèse, 16, 269, 270, 341; — cellules migratrices de la corne, 280; — mastelles, 290; — clasmatoocytes, 291; — ébauches sanguines, 555; — tissu lymphoïde du rein, 597 et s.; — tissu lymphoïde du tube digestif, 604; — moelle osseuse, 637, 649, 672, 1010; — ganglions, 735; — rate, 789, 1018; — thymus, 807, 829, 841, 842, 845; — rénovation sanguine, rythme saisonnier, 1009 et s.; — chylifères, 1047; — respiration cutanée, 1054; — poumon, 1058, 1059.

Grillons, 622.

Grimpeurs, 856.

Grondin, 596.

Grossesse. V. Gestation.

Grossissement (Mesure du), 127.

*Gryllus*, 621.

*Hamingia*, 105, 1037.

Hamster, 149, 151.

*Halteria*, 542.

*Helix*, 11, 209, 272.

*Helmichthys*, 105.

Helminthiases, 353, 354

Hémalun, Hématéine, 36.

Hématémèses, 678, 881 et s.

**HÉMATIES. Hématies des mammifères**, 57 et s.; — aspect dans le sang frais, 13, 57, 59; — forme, 58; — formation des piles, 59; — observation dans le sang circulant, 61; — agglutination, 63; — du chameau et du lama, 63, 67; — altérations spontanées, 64; sphériques, sphéro-épineuses, en cupule, etc., 64; — action de l'eau distillée, 66 — action des solutions salées, 67; — action de l'urée et de la bile, 70; — action des fixateurs faibles, 70; — action de la chaleur, 71; — altérations cadavériques, 74; — action des réactifs précipitants, 74; — nucléoides, 75; — restes nucléaires, 76; — formations filamenteuses et granuleuses, 78; — mitochondries, 79; — polychromasie, réaction de Bremer, 79; — granulations basophiles, 81; — hématies granulo-filamenteuses, 83; — poikilocytose, 85; — cristaux et cristalloïdes, 86; — stroma, membrane, constitution de l'hématie, 87; — globules rouges nucléés des mammifères, 89.

**Hématies des batraciens**, 91; — altérations spontanées, 92; — action de l'eau, 93; — action des solutions salées, 94; — action de l'alcool faible, 94; action de la chaleur, 94; — action de la congélation, 95; — phénomènes de contraction, 95; — structure, strie bordante, 95; — action des acides, 97; — figures de Hunefeld-Hensen, 99; — action des vapeurs d'ammoniaque, 100; structures artificielles, 100; — mitochondries, 100; — hypothèses sur la structure, 101; — noyau, corpuscules paranucléaires, 102; — jeunes hématies, érythroblastes, 103.

Hématies des poissons, des reptiles et des oiseaux, 91, 103.

Hématies des cyclostomes, 104.

— des invertébrés, 105, 208, 623.

**Hématies. Variations numériques.** Numération, 106; — variations numériques physiologiques, 113; — sexe, âge, menstruation, 117; — saisons, alimentation, inanition, 118; — régimes,

hibernation, pertes d'eau, 119; — injections, transfusion, etc., 120; — altitude, 121; — polyglobulies, 123; — diminution de nombre, 126; — nombre dans le sang du fœtus, 586; — sang du nouveau-né, 589.

Hématies. Dimensions, 126; — surface et volume, 135; — résistance, 453.

**Hématies. Formation, rénovation.** V. Hématopoïèse, Hémorragie, Rénovation, Moelle osseuse, Ébauches sanguines, Restes nucléaires, etc.

Hématies embryonnaires, 503 et s.

— primordiales, 490 et s.

— définitives, 499 et s.

— granuleuses, 78, 895, 940.

— à noyau dégénéré, 104.

— sans noyau, 104.

Hématine, 156, 159, 166, 192.

Hématoblastes. Voir Globulins.

Hématocristalline, 145.

Hématocrite, 137.

Hématogène, 202, 533.

Hématoglobuline, 145.

Hématogonie, 504, 975. V. aussi Cellule sanguine primitive.

Hématoidine, 199, 200.

Hématome, 971. V. aussi Exsudats, Hémothorax.

**Hématopoïèse**, dans l'aire vasculaire, 480 et s.; — dans l'embryon, 560 et s.; — dans le foie, le tissu conjonctif, 560 et s.; — dans la moelle, 624 et s.; — dans la rate, 790 et s.; — résumé des notions acquises, 1002 et s.

Hématoporphyrine, 156, 198, 200.

Hématosine, 145.

Hématoxyline au fer, 47.

Hématozoaires, 910.

Hématurie, 933.

Hémérythrine, 105, 209.

Hémine, 164, 165, 193, 208.

Hémochromogène, 156, 197.

Hémoclasie, 363.

Hémoconies, 429.

Hémocyanine, 209.

Hémocytoblaste. V. Hématogonie.

**HÉMOGLOBINE**, 144; — préparation des cristaux, 145; — morphologie des cristaux, 148; — propriétés physico-chimiques des solutions, 152; — caractères spectroscopiques des solutions, 153; — composition chimique, 158; — dédoublement, 159; — fonction respiratoire, 159; — recherche qualitative, 164; — dosage, 168; — quantité à l'état normal, 177; — variations physiologiques, 179; — quantité minima compatible avec la vie, 189; — quantité totale, 190; — dérivés de l'hémoglobine, 190; — origine et transformations, 199,



- relations avec les pigments biliaires, 200; — apparition chez l'embryon, 533 et s., 558 et s.; — quantité dans le sang du fœtus et de l'embryon, 587 et s.; — nouveau-né, 591; — régénération à la suite des hémorragies, 872 et s., 882; — action des radiations, 999.
- Hémoglobine oxycarbonée.** 156, 157, 161.  
— musculaire, 190.
- Hémoglobininémie,** 204, 933.
- Hémoglobininimètre,** 176.
- Hémoglobininurie,** 201, 893, 911, 933.
- Hémoglobininurie paroxystique,** 933 et s., 458, 470.
- Hémogonie,** 504.
- Hémolymphé,** 9, 14.
- HÉMOLYSE,** 434; — par l'eau distillée et les solutions hypotoniques, 446, 450; — par des substances chimiques définies, 459; — urée, 443; — acides et bases, 459; — alcools, éthers, aldéhydes, acétones, 459; — sels biliaires, savons, acides gras, 460; — glycosides, 460; — diastases, toxines, venins, 461; — sérums hémolytiques, 463 et s.
- Hémolysines,** 463 et s.
- Hémolytiques (États),** 932.
- Hémomélanine,** 207.
- Hémophilie,** 418, 419.
- Hémopoïèse.** V. Hématopoïèse.
- HÉMORRAGIE,** 869 et s., 1016 et s., 1026 et s.; — diamètre des hématies, 133, 873, 884; — méningée, 330; — leucocytose, 347, 348, 874; — transformation de la moelle, 675, 877, 887 et s.; — anémie post-hémorragique, 869 et s.; modifications des tissus hématopoïétiques, 877 et s.; — hémorragies traumatiques, 878 et s.; — états hémorragiques, hémorragipares, 420.
- Hémosidéline,** 202.
- Hémothorax,** 327.
- Hérédo-syphilis,** 688, 795, 802, 848, 909.  
V. aussi Syphilis.
- Hérisson,** 672, 775, 792, 1019.
- Heroginis,** 276.
- Hibernants.** V. Hibernation.
- Hibernation,** 119, 183, 290, 672, 841, 1018, et s.
- Hibou,** 856.
- Hile (du ganglion),** 692, 725.
- Hirudinées,** 621, 1036.
- Histolyse larvaire,** 277, 380.
- Holothuria,** 1035.
- Holothuries, hématies,** 105; — pigments respiratoires, 209; — leucocytes, 273.
- Housse artérielle,** 768 et s.
- Humeur aqueuse,** 249, 267.
- Humorales (Réactions) dans l'immunité,** 369 et s., 374.
- Hydatique (Liquide),** 361.
- Hydratation,** 448 et s., 1014 et s.
- Hydrate ferrique,** 202.
- Hydrémie,** 875, 1032.
- Hydrocarbures,** 313, 896.
- Hydrocèle,** 318, 329.
- Hydrogel,** 428.
- Hyrogène,** 159.  
— arsénié, 895, 933, 939.  
— sulfuré, 933.
- Hydropleurites,** 325.
- Hydroquinone,** 191, 894.
- Hydrosol,** 428.
- Hydrothorax,** 324.
- Hydroxylamine,** 192.
- Hyla,** 1009.
- Hyménoptères,** 276.
- Hyoprorus,** 105.
- Hyperglobulie,** pertes d'eau, efforts, 119, 120; — altitude, 121. V. aussi Polyglobulie.
- Hyperplasie,** 675, 681 et s., 684 et s., 742.
- Hypertoniques (Solutions),** 68, 134, 445.
- Hypertrophie de la rate.** V. Splénomégalie; — du thymus, 849.
- Hypoleucocytose,** 359, 363. V. aussi Leucopénie.
- Hypotoniques (Solutions),** 68, 134, 445.
- Ictères,** 133, 201, 420, 422, 458, 461, 895, 933, 937.
- Ictères hémolytiques,** 937, 83, 201, 458, 799 et s.
- Iléon,** 618.
- Ilots cellulaires,** 1071.  
— sanguins, 485 et s. V. aussi Ébauches sanguines.
- Ilots de substance,** 535.
- Imbibition,** 448.
- Immunité,** 365 et s., 1077.
- Imprégnations,** 52.
- Inanition,** 118, 678, 731, 746, 789, 797, 841 et s., 853, 861 et s., 899 et s., 1012 et s., 1019, 1020 et s.
- Inclusion,** 34.
- Indophénol (Réaction),** 378.
- Infarctus (de la rate),** 802.
- Infections,** 349, 390, 684, 798, 972. V. aussi Anémies, Leucocytose, Leucémies, Hyperplasies, etc.
- Inflammation,** 304, 312, 314, 319, 320.
- Infundibulum tubaire,** 606, 607.
- Injectons de solutions salines,** 120, 1029  
— vasculaires, 647, 694, 713, 765.
- Insectes, cœur,** 9; — pigments respiratoires, 208, 209; — leucocytes, 276, 277; — organes lymphoïdes, 622; — système vasculaire, 1038.
- Insectivores,** 775, 792.
- Intestin (tissu lymphoïde) des poissons,** 603; — des batraciens, 604; — des reptiles, 606; — des oiseaux, 609 et s.; —

- des mammifères, 612 et s. V. aussi  
Lymphatiques, Villosités, Chylifères.  
Intoxications, 125, 191, 352, 420, 686, 799,  
847, 892 et s., 933.  
Intoxications accidentelles, 897.  
— professionnelles, 897.  
Intoxication saturnine, 133.  
Invagination (de l'œuf), 508, 518.  
Inversion des feuillets, 508, 518.  
**Invertébrés**, hématies, 105 ; — hémoglobine, 208 ; — hémocyanine, 209 ; — pigments respiratoires, 209 ; — leucocytes, 271 ; — mésoderme, mésenchyme, 569 et s., 1003 ; — tissu lymphoïde, 621 et s. ; — système vasculaire, 1033 et s.  
Involution de la moelle osseuse, 668 et s. ; — involution adipeuse, 668 ; — involution fibreuse, 670 ; — involution saisonnière, 672 ; — involution pathologique, 687 ; — involution du ganglion, 729 et s. ; — involution de la rate, 788 ; — involution du thymus, 836 et s. ; — involution de la bourse de Fabricius, 859.  
Involution accidentelle, thymus, 841 ; — bourse de Fabricius, 862.  
Involution expérimentale, thymus, 841 ; — bourse de Fabricius, 862.  
Involution pathologique (thymus), 847.  
— physiologique (thymus), 836.  
Involution saisonnière (thymus), 841.  
Ions (et théories de l'hémolyse), 448.  
Irradiation. V. Radiations.  
Isoagglutinines, 478, 888.  
Isolysines, V. Isohémolysines.  
Isohémolysines, 470, 478, 888.  
Isopodes, 622.  
Isotoniques (Solutions), 68, 437, 445.  
  
Jeûne, 290, 390, 818, 821 et s., 1012, 1014.  
V. aussi Inanition.  
  
Kala-azar, 913.  
Kyste hydatique, 315, 329, 354, 357, 984.  
Kystes d'involution, 824, 818, 823, 860.  
— thymiques, 824.  
  
Labrocytes, 220, 288.  
*Labrus*, 115, 828.  
*Lacerta*, 93, 115, 130, 178, 227, 302, 541, 542, 830, 1010, 1011.  
Lacertiens, 7.  
Lactation. V. Allaitement.  
Lactescence, ascite, 329 ; — sérum, 329.  
Lacunes, 1034 et s.  
Lait, 334, 336.  
— utérin, 1064, 1074 et s.  
Lama, hématies, 63, 64, 188 ; — nombre des hématies, 116 ; — diamètre des hématies, 129.  
Lame intermédiaire, 550.  
Lamellibranches, hématies, 105, 1039 — leucocytes, 277, 382, 621.  
Lamelliostres, plaques de Peyer, 609 ; — diverticule vitellin, 611 ; — ganglions, 715 et s.  
Lamproie, 104, 603. V. aussi Cyclostomes, Petromyzon, Ammocete.  
**Lapin**, veines de la tête, 3 ; — projection du cœur, 5 ; — vaisseaux de l'épiploon, 27 ; — globules rouges (action des solutions salées), 68, 70 ; — nombre des hématies, 115, 116, 117, 137, 178 ; — diamètre des hématies, 129, 131 ; — volume du sang, 141, 142 ; — cristaux d'hémoglobine, 146, 151 ; — quantité d'hémoglobine, 178 ; — valeur globulaire, 178 ; — cristaux d'hémine, 195 ; — leucocytes, 223, 225, 226, 250, 251, 289, 290, 413 ; — lymphé péritonéale, 303 ; — nombre des leucocytes, 340 ; — pourcentage des variétés, 344 ; — leucocytose, 347, 359 ; — globulins, 390 ; — résistance des hématies, 452 ; — hémolysines, 463 et s. ; — ébauches sanguines, 482 et s. ; — foie embryonnaire, 562 et s. ; — mésenchyme, 570 et s. ; — sang du fœtus, 585 et s. ; — amygdales, 614 et s. ; — appendice, 617 et s. ; — moelle osseuse, 626 et s., 676, 679 et s. ; — ganglions, 701, 709 ; — rate, 757 et s., 778, 798 ; — thymus, 805, 817, 834 ; — anémie post-hémorragique, 870 et s. ; — globules rouges nucléés, 874 ; — métaplasies myéloïdes, 990 ; — jeûne, 1019 et s. ; — involution du tissu lymphoïde et maturité sexuelle, 1025 ; — lymphatiques, villosités, 1046 et s. ; — placenta, 499 et s., 1066 et s.  
Larynx, 601.  
Lécithide, 463.  
Lécithinase, 379.  
Lécithine (hémolyse), 463.  
Leishmanies, 910, 913.  
Lémuriens, 464.  
*Lepidosiren*, 228.  
Lépidoptères, 276.  
Lèpre, 353.  
Leptocardiens, 622.  
*Lepiocephalus*, 104.  
Leucanémie, 978.  
Leucémides, 966.  
**LEUCÉMIES**, 944 ; — aspect clinique, 945 ; — modifications du sang, 945 et s. ; — myélocytémie, 945 et s. ; — lymphocytémie, 955 et s. ; — lésions des tissus et des organes, 957 et s. ; — évolution, 970 et s. ; — complications, exsudats, 971 ; — influence des infections, 972 ; — leucémies aiguës, 973 ; — leucémies frustes, 979 ; — diagnostic, 983 ; — na-

- ture, histogénèse, 984 et s.; — pathogénie, 989 et s.; — leucémie des animaux, 990; — relations avec les maladies infectieuses, 989 et s.; — relations avec les sarcomatoses, 991 et s.; — radiothérapie, 995; — exsudats, 327, 331; — moelle osseuse, 689, 957 et s.; — globules rouges nucléés, 953; — myélocytes, 947; — leucémie des poules, 990.
- Leuciscus*, 115, 178, 828.
- Leucoblastes, 222, 664, 699, 700, 950, 956, 972, 973 et s.
- LEUCOCYTES**, 211; — noyau, 213; — cytoplasme, 215; — variétés, 215; — mononucléaires, 217; — polynucléaires, 217, 250, 299; — éosinophiles, 219, 250, 300; — formes inusitées, 221; — morphologie comparée, 223; — valeur des variétés, 228; — mitochondries, 234; — corpuscules centraux, 237; — propriétés physiologiques, mouvements amiboïdes, 238, 250; — action de l'oxygène, lumière, etc., 245; — action des solutions salées, 247; — survie, 254; — altérations, 255; — granulations graisseuses et lipoïdes, 258; — chimiotaxie, 259; — phagocytose, 261, 365; — division directe, 265; — traversée des corps poreux, 267; — diapédèse, 268; — composition chimique, 271; — des invertébrés, 271; — migration, 278; — leucocytes du tissu conjonctif, 299; — des cavités séreuses, 301; — des exsudats, 323; — des sécrétions, 331; — numération, 338; — proportion des variétés, 343; — variations numériques, 345; — rapports avec l'immunité, 365; — nutrition, ferments, 375; — rôle dans les transformations tissulaires, 380; — rôle dans les échanges, 381; — intervention dans la coagulation, 412 et s.; — observation ultra-microscopique, 426 et s.; — apparition chez l'embryon, 505; — nombre dans l'embryon et le fœtus, 586; — nouveaux-nés, 592; — régénération chez les vertébrés inférieurs, 1012; — leucocytes et placenta, 1076.
- LEUCOCYTOSE**, 347; — valeur diagnostique, 356; — valeur pronostique, 367; — expérimentale, interprétation, 388; — après la splénectomie, 793; — après les hémorragies, 874, 885; — leucocytose digestive, 346; — leucocytose passive, 985. V. aussi 1077.
- Leucolyse, 359, 364, 998. V. aussi Phagolyse, Leucopénie, Radiations, etc.
- Leucopénie, 363, 997 et s. V. aussi Ré-tention leucocytaire, Hypoleucocytose, Radiations, Leucolyse.
- Leucosarcomatoses, 991 et s.
- Leucose. V. Leucémie.
- Leucotoxines, 375, 970.
- Lézard**, situation du cœur, 7; — altération des hématies, 93; — nombre des hématies, 186; — hémoglobine, valeur globulaire, 186; — leucocytes, 227; — lymphé péritonéale, 302; — ébauches sanguines, 541; — thymus, 807; — rénovation sanguine, 1010 et s., 1015.
- Lièvre, 463, 567.
- Ligne d'ossification, 652 et s.  
— primitive, 481 et s.
- Limace, projection du cœur, 11.
- Lipase leucocytaire, 377.  
— des ganglions, 746.
- Lipoidase, 259, 379.
- Liquide ambulacraire, 1035.  
— cavitaire, 273.  
— céphalo-rachidien, 330, 972, 1045  
— de Dominici, 33.  
— de Flemming, 32.  
— de Hayem, 108.  
— de Helly, 32.  
— de Locke, 449.  
— de Marcano, 108.  
— de Regaud, 235.  
— de Ringer, 449.  
— de Telly, 31.  
— de Zenker, 32  
— périspécéral, 1035.
- Lobules (thymiques), 809 et s., 835.
- Locusta*, 621.
- Loges gastro-vasculaires, 1034.
- Loir, 136, 1019.
- Lombric, situation des arcs cardiaques, 11; — examen du sang, 15; — cristaux d'hémine, 208, 1037; — leucocytes, 272, 273, 274, 383.
- Longueurs d'onde, 154, 155.
- Lumbricides, 1037.
- Lumbricus*, 208, 621.
- Lumière, 120, 245, 260, 906.
- Lymphadénie**, 981 et s.
- Lymphadénome, 750, 849, 991 et s.
- Lymphangiomes, 731.
- Lymphatiques**, injection, 694; — disposition dans le ganglion, 695 et s.; — développement, origines, 736 et s., 1041 et s.
- Lymphé** de la grenouille, 239, 253, 261, 319; — des urodèles, 241, 261; — du canal thoracique et des vaisseaux lymphatiques, 310, 329, 738 et s. V. aussi Sérosité, Liquide cavitaire, etc.
- Lymphoblastes, 575 et s., 975, 1027. V. aussi Leucoblaste, Lymphogonie.
- Lymphocytemie**, 689 et s.
- Lymphocytes**, 216; — mouvements, 240, 250, 251; — dans le tissu conjonctif, 299; — diapédèse, 309, 310; — phé-

- nomènes réparateurs, 321, 323; — exsudats, 325; — dans la moelle, 633; — dans le ganglion, 701, 741; — dans la rate, 774; — dans le thymus, 810; — dans le sang leucémique, 956.
- Lymphocytoïdes, 992, 994.
- Lymphocytose** des exsudats, 325; — du liquide céphalo-rachidien, 330; — du sang, 352; — après la splénectomie, 793.
- Lymphogonies, 575 et s., 977.
- Lymphogranulomatose, 982 et s.
- Lymphoïdocyte, 664, 975.
- Lymphomatoses. V. Lymphomes.
- Lymphomes, 963 et s., 966, 970 et s., 990, 994, 1001.
- Lymphome malin, 982.
- Lymphosarcomatose. V. Lymphosarcome.
- Lymphosarcome, 750, 849, 992 et s., 1001.
- Lysocithine, 463.
- Macrophages, 308, 320, 326, 367, 776.
- Magenta, 48.
- Maladie de Banti, 984, 1001.
- de Basedow, 850, 853.
- de Gaucher, 803, 984, 993.
- de Hodgkin, 982 et s., 1001.
- de Mikulicz, 963.
- de Vaquez, 125, 983.
- Malaria, 933. V. aussi Paludisme.
- Mamelon, 600.
- Mammifères**, prise de sang, 3; — ponction du cœur, 5; — examen du sang dans les vaisseaux, 16; — membranes vasculaires, 27; — hématies, 57; — globules rouges nucléés, 89; — nombre des hématies, 116, 178; — diamètre des hématies, 129; — volume du sang, 141; — quantité d'hémoglobine, 178; — valeur globulaire, 178; — leucocytes, 223; — clasmatoctes, 293; — résistance des hématies, 455; — ébauches sanguines, 481 et suiv.; — mésenchyme, 578; — tissu lymphoïde du tube digestif, 612; — moelle osseuse, 650; — ganglions, 714; — rate, 778; — thymus, 805, 826, 831, 834; — système lymphatique, 1042 et s.; — poumon, 1060.
- Marmotte, 183, 672, 1018 et s.
- Marsupiaux, 1063.
- Masse intermédiaire, 550 et s.
- Masse totale** (du sang), 138 et s., 588.
- Mastleucocytes, 220, 288.
- Mastocytes, 220, 232, 288. V. aussi Mastzelles et cellules d'Ehrlich.
- Mastzelles**, 220, 232, 253, 285, 288, 356, 379, 579, 633 et s., 660, 787, 949 et s.
- Maturité sexuelle, 340, 837, 1025.
- Médecine légale (détermination du sang), 130, 149, 167, 478.
- Mégacaryocytes**, 393, 432, 433, 566, 567, 579, 635 et s., 659 et s., 674, 775.
- Mégaloïdocytes**, 90, 91, 501, 639, 660 et s., 683, 926 et s., 953.
- Mélangeur, 107.
- Mélanine, 206, 431.
- Mélaniques (tumeurs), 206.
- Mélanocarcinomes, 206.
- Mélanocytes, 206.
- Mélanodermie, 205, 206.
- Membrane anale ou cloacale, 857 et s.
- de Bowman, 283.
- de Descemet, 213.
- de Laker, 400.
- de l'hématie, 87, 88, 102, 446 et s.
- péri-œsophagienne, 29, 291.
- Membranes vasculaires, 27, 49.
- Méningites, 330, 351.
- Ménstruation, 117, 183, 346.
- Mercure, 895 et s.
- Mésenchyme**, 569 et s.; — des oiseaux, 575 et s.; — des mammifères, 578 et s.; — des invertébrés, 570, 621, 623. V. aussi 1004 et s.
- Mésentoblastes, 570.
- Mésoblaste, 487 et s., 557 et s., 1002 et s. V. Mésodermes.
- Mésoderme**, apparition chez le lapin, 487; — chez le cobaye, 509; — chez le rat, 518; — chez le poulet, 526; — chez les reptiles, 542; — chez les invertébrés, 570; — formation du mésenchyme, 570 et suiv.; — rôle dans la formation des ébauches, 557 et suiv. 1002 et s.
- Mésométrium, 482 et s.
- Mésonephros, 598.
- Mésoporphyrine, 198.
- Mésozoaires, 1034.
- Métachromasie, 38.
- Métamorphose, 209, 277.
- Métamycocyte, 222, 630, 950. V. aussi Mycocytes.
- Métaplasie myéloïde, 690, 792, 797, 960, 961.
- Métazoaires, 1034.
- Méthane, 159.
- Méthémoglobine, 156, 191, 892 et s.
- Méthémoglobinémie, 204, 892 et s.
- Méthémoglobinurie, 191, 895.
- Méthodes**, de coloration, 36; — des coupes, 31, 626; — de fixation, 22; — d'inclusion, 34; — des empreintes, 30, 626; — de numération 106, 338, 341, 390; — d'évaluation du diamètre des hématies, 127; — de sédimentation, 137; — de décalcification, 627; — de recherche qualitative de l'hémoglo-



- bine, 164; — de dosage de l'hémoglobine, 168; — spectroscopiques, 169; — spectro-photométriques, 170; — colorimétriques, 171; — d'évaluation de la masse du sang, 138; — de la densité, 142; — de la viscosité, 143; — de reconstructions, 840.
- Méthode** d'Altmann, 235; — d'Altmann-Schridde, 236; — de Barjon et Regaud, 26, 236; — de Benda, 51, 236; — de Cochineal, 41; — de Curtis, 51; — de Dominici, 33; — de Giemsa, 43; — de Gréhant et Quinquaud, 140; — de Haldane et Smith, 140; — de Hamerschlag, 143; — de Hayem, 111; — de Hénocque, 169; — de Lacassagne, 51; — de Leishman, 45; — de Laveran, 42; — de Malassez, 30, 626, 107, 173, 138; — de Mallory, 51; — de Masson, 51; — de Pappenheim, 45; — de Prenant, 51; — de Preyer, 169; — de Ranvier, 293; — de Regaud, 235, 236, 26; — de Romanowsky, 42; — de Rubens Duval, 49; — de Schmaltz, 142; — de Schridde, 236; — de Unna, 46; — de Weigert, 407.
- Métrocytes**, 504. V. Hématies primordiales, Hématogonies.
- Métrorragies**, 677, 881, 887, 939.
- Meyer** (réactif de), 166.
- Microbes**. V. Phagocytose, Immunité, Placenta, etc.
- Microcentre**, 238.
- Microcytes**, 874.
- Microphages**, 367.
- Microspectroscope**, 157.
- Microspectroscopie**, 157.
- Migration**, 278.
- Milieu intérieur**, 1033 et s., 1041.
- Mitochondries** des hématies, 79, 100, 101, 640; — rôle dans la formation du pigment, 207; — des leucocytes, 234; — des plasmazelles, 298.
- Mitose**, des cellules de la sérosité péritonéale, 302; — des cellules endothéliales, 305, 306, 307, 329; — de la cellule épithéliale pulmonaire, 319; — des cellules conjonctives, 322; — des hématies primordiales, 495 et s.; — pluripolaires, 502, 659, 1011; — dans le foie embryonnaire, 562 et s.; — dans le mésenchyme, 572 et s.; — des myéloblastes et myélocytes, 630 et s., 951; — des mégalo blastes dans la moelle, 639 et s., 660; — des cellules cartilagineuses, 655 et s.; — mitoses pluripolaires dans la moelle, 659, 665; — mitoses élassotiques ou diminutives, 665, 832, 845; — des leucoblastes dans les ganglions, 698 et s.; — des cellules des sinus des ganglions, 702, 739; — dans la rate, 776, 785 et s.; — dans le thymus, 812, 832; — dans le sang anémique, 90, 925; — dans le sang leucémique, 950, 951, 954, 974 et s.; — des érythroblastes dans le sang des Batraciens, Reptiles et Poissons, 1009 et s.
- Mobilité des leucocytes**. V. Mouvements.
- MOELLE OSSEUSE**, 624; — technique, 625 et s.; — structure, cellules, 628 et s.; — vaisseaux, 646 et s.; — nerfs, 649 et s.; — morphologie comparée, 650; — histogenèse, 652 et s.; — moelle osseuse primitive, 654; moelle lymphoïde, 655; — origine des premières cellules médullaires, 657; — formation des myélocytes et leucocytes, 658; — formation des hématies, 660; — formation du tissu de charpente, 666; — formation de la moelle dans les os précédés d'une ébauche fibreuse, 667; — évolution pendant la vie extra-embryonnaire, 667; — involution adipeuse, 668; — involution fibreuse, 670; — résorption au cours de la pneumatisation des os, 670 et s.; — régénération, greffe, 672 et s.; — histo-physiologie, fonction hématopoïétique, 673 et s.; — sang de l'artère et sang de la veine, 675; — transformation après les hémorragies, 675 et s.; — moelle gélatineuse, 678, 688; — modifications par l'inanition, 678; — action des radiations, 680; — histo-pathologie, 680 et s.; — réactions dans les anémies, 682 et s.; — hyperplasies des infections, 684 et s.; involution pathologique, atrophie, sclérose, 687 et s.; — leucémies, 689, 957 et s.; — néoplasmes, 690; — transformations myéloïdes disséminées, 690; — involution saisonnière, hibernation, 672, 1010, 1020; — avitaminose, 680, 1022; — moelle adipeuse, 668; — moelle fibreuse, 670, 688; — moelle cartilagineuse, 599; — cristaux d'hémoglobine, 151; — cristaux de Charcot, 968.
- Mollusques, hématies**, 105; — pigments respiratoires, 208, 209; — leucocytes, 277; — mésoderme, 570; — organes lymphoïdes, 622; — système vasculaire, 1039.
- Momies**, 194.
- Monocytes**, 217, 664.
- Mononucléaires**, 217.
- Monotrèmes**, 600, 1063.
- Mordants**, 38.
- Morphine**, 247.
- Morve**, 312, 351.

- Mort (des leucocytes), 255.  
*Moschus*, 129.  
**Mouton**, hématies, 129 ; — cristaux d'hémoglobine, 146, 151 ; — sérosité péritonéale, 303 ; — globulins, 389 ; — hémolysines, 465 ; — foie embryonnaire, 567 ; — amygdale, 614 ; — moelle, 625, 662 ; — ganglion, 704, 723, 724 ; — rate, 758 et s., 778 ; — thymus, 805.  
**Mouvements amiboïdes**, 238, 250, 674, 951, 975.  
 Mouvements browniens, 256, 332.  
   — pseudopodiques, 239.  
   — rhizopodiques, 240.  
*Maçûl*, 115.  
 Muqueuses (tissu lymphoïde des), 600 et s.  
 Murène, murénides, 466, 1043.  
 Murexide, 165.  
 Mycosis fongoïde, 981 et s., 989.  
 Myélémie, 980, 991. V. aussi Myélocytose.  
**Myéloblaste**, 221 et s., 628 et s., 657 et s., 662 et s., 949 et s., 953, 972, 973 et s., 1000, 1005.  
**Myélocyte**, 221, 222, 252, 628 et s., 657 et s., 663 et s., 674 et s., 947 et s., 985 et s.  
**Myélocytémie**, 945 et s. ; — mégalo-blaste, 91 ; — myélocytes, 252, 947 et s. ; — débris nucléaires, 257 ; — moelle osseuse, 689. V. aussi Leucémie.  
**Myélocytose**, 355, 991. V. aussi Myélémie.  
 Myélogonies, 630, 1005. V. aussi Myéloblastes.  
**Myéloïde**, transformation, métaplasie, réaction, 690, 740, 797 ; — hyperplasie, 689 ; — leucémie. V. Myélocytémie.  
 Myéломатозес. V. Myéломес.  
**Myéломес**, 993 et s., 1001.  
**Myéлоplaxes**, 644 et s. ; 654 et s.  
 Myriapodes, 276, 622, 1038.  
 Myxœdème, 133, 849, 852.  
 Myxinoïdes, 104.  
 Naissance (modifications du sang), 589.  
 Nandou, 856.  
 Narcotiques, 263. V. aussi Anesthésiques.  
 Naso-pharynx, 612.  
 Nématodes, 1036.  
 Némertiens, hématies, 105.  
 Néo-membrane, 327.  
*Neomenia*, 105, 277.  
 Néoplasmes, 326, 328, 678, 690.  
 Néphro-phagocytes, 623. V. aussi 275, 383.  
 Néphrite, 904, 1031 et s.  
 Nerfs de la moelle osseuse, 649 ; — des ganglions, 714 ; — de la rate, 777 ; — du thymus, 825.  
 Nitrite d'amyle, 892 et s.  
 Nitrite de sodium, 894.  
 Nitrobenzène, nitrobenzine, 191, 192, 897.  
 Nitroglycérine, 191, 895.  
 Nodules inflammatoires, 313.  
 Nœud de Hensen, 485 et s., 488.  
 Nombre des hématies, 113 ; — des leucocytes, 339 ; — des globulins, 389.  
**Normoblastes**, 91, 500 et s., 639, 953.  
*Nototrema*, 1056, 1062.  
**Nouveau-né**, 117, 132, 141, 180, 339, 343, 589 et s., 595, 791, 839, 870.  
 Noyau des hématies, 89, 502 ; — des leucocytes, 212, 265, 595 ; — mode de disparition dans les hématies, 502.  
 Nucléines. V. Nucléo-protéides.  
 Nucléoïdes, 75.  
 Nucléoles, 214, 948.  
 Nucléo-protéides, 271, 845, 854, 998, 969, 1025.  
**Numération**, des hématies, 106 ; — des leucocytes, 338 ; — des variétés de leucocytes, 341 ; — des globulins, 389.  
 Nymphose, 209.  
 Obésité, 915.  
*Octopus*, 277.  
 Oculaire d'Ehrlich, 342.  
   — de Malassez, 342.  
 OEdème, 123, 749, 1032.  
 OEdème du poumon, 333.  
 OEsophage, 602 et s., 615, 1017.  
 OEuf (hématopoïèse), lapin, 482 et s. ; — cobaye, 507 et s. ; — rat et souris, 518 et s. ; — œuf humain, 520 et s., 1069 et s. ; — poule, canard, oie, 523 et s. ; — reptiles, 540 et s. ; — nutrition, échanges, 1069 et s.  
 Oie, 608 et s., 715 et s., 806, 1017.  
 Oïkoïd, 99.  
**Oiseaux**, récolte du sang, 6 ; — hématies, 91, 103, 130 ; — volume du sang, 141 ; — cristaux d'hémoglobine, 147 ; — oxyhémoglobine, 163 ; — quantité d'hémoglobine, 178 ; — nombre d'hématies, 178 ; — valeur globulaire, 178 ; — leucocytes, 226, 227, 232, 344 ; — cellules d'Erlich, 289, 291 ; — plasmocytes, 297 ; — leucocytes du tissu conjonctif, 299 ; — cellules fusiformes, 397 ; — coagulation, 403 ; — ébauches sanguines, 522 et s. ; — mésenchyme, 575 et s. ; — tissu lymphoïde du tube digestif, 606 et s. ; — moelle osseuse, 650 et s. ; — histogenèse de la moelle, 670 ; — ganglions lymphatiques, 714 et s. ; — rate, 756, 768 et s., 778 et s., 782, 784 ; — thymus, 806, 820, 822, 829 et s., 838 ; — bourse de Fabricius, 854 et s. ; — résistance aux hémorragies, 870 ; — rénovation sanguine, 1011 et s.,

- 1017 ; — système lymphatique, 714,  
1042 ; — poumon, 1060.  
Oligochètes, 274, 275, 277, 383, 621, 1036  
et s.  
Opacimètres, 177.  
Opalescence, ascite, 329 ; sérum, 422.  
*Ophelia*, 238.  
Ophidiens, 7, 598, 783.  
Ophiurides, 1035.  
Opsonines, 372.  
Or (méthode d'imprégnation), 281.  
Oreillons, 332.  
Organe lymphoïde œsophagien, des sé-  
laciens, 602 ; — des oiseaux, 608.  
Organes lympho-épithéliaux, 804.  
Organes phagocytaires, 622.  
Organe de Maurer, 735.  
Organisation de l'exsudat fibrineux, du  
caillot, 321.  
Orthoptères, 276, 277, 621.  
Orvet, œuf, ébauches sanguines, 541.  
Os cartilagineux ou médullaire, 652  
et s.  
— périostique, 652 et s.  
Osmose, 435, 1056.  
Ostéoblastes, 644 et s. ; 653 et s.  
Ostéoclastes, 645 et s.  
Ostéomyélite, 681, 929.  
Oursins, 272, 569, 1035. V. aussi Echi-  
nodermes.  
Oxychromatine, 502, 640, 948.  
Oxydases leucocytaires, 378, 955, 975.  
Oxyde de carbone, 159, 161, 892, 1073.  
Oxygène, action sur les leucocytes, 245.  
V. aussi Echanges respiratoires, Hé-  
moglobine, placenta, etc.  
Oxyhémoglobine, cristaux, 148 ; —  
spectre, 156.  
  
Pachydermes, 1072.  
Pachyméningite, 330.  
Palmipèdes, 1042. V. aussi Lamelliros-  
tres.  
*Paludina*, 621.  
Paludisme, 352, 910, 939, 983.  
Pancréas, 598.  
Pancréas d'Aselli, 692.  
Papilles, 1051.  
Parasites intestinaux, 353, 913 et s.  
Parathyroïdes, 819, 829.  
Parablaste, 527 et s.  
Paraleucémies, 979.  
Parotide, 598.  
Parotidites, 332.  
Parotoïdes, 807.  
Passereaux, 130, 611, 856.  
Peau, 1051 et s., 1054.  
*Pectunculus*, 105.  
Pellagre, 353.  
Pemphigus, 331, 353.  
Paralysie générale, 330, 905.  
  
Peptone, 359, 391, 405.  
*Perca*, 115, 826, 827.  
Perche, 826.  
Perennibranches, 1056. V. aussi Protée,  
Axolotl.  
Péricarde, 599.  
Péricardite, 321.  
Périchètes, 621.  
Périnéphrite, 350.  
Péritonite, 321, 350.  
Péroxydases, 166, 955, 976.  
Pertes d'eau, 119, 183.  
Petits myéloblastes, 950.  
*Petromyzon*, 104, 130, 228, 556, 596.  
**Phagocytose**, 261, 274, 365 ; — des pa-  
rasites mobiles, 366 ; — des sperma-  
tozoïdes, 367 ; — et immunité natu-  
relle, 369 ; — et immunité acquise,  
369 ; — toxines et antitoxines, 372 ; —  
histolyse larvaire, 380 ; — pigment  
sanguin, débris nucléaires, 297, 566,  
636, 641 ; — dans la moelle, 641 ; —  
dans les ganglions, 703, 744 ; — dans  
la rate, 796, 799.  
Phagolyse, 370.  
Pharyngite, 333.  
Pharynx, 603 et s., 612 et s.  
*Phascosoma*, 105, 208, 1037.  
Phénolphthaléine, 894.  
Phénomène de Pfeiffer, 370, 467.  
Phénomènes réparateurs, 320, 322.  
Phénylène diamine, 191.  
Phlébine, 146, 163.  
Phlébite, 408.  
*Phoronis*, 105, 1037.  
Phosphore, 933.  
Photométrie, 171.  
Phtisie, 688, 909. V. aussi Tuberculose.  
Phylloporphyrine, 198.  
**Pigeon**, veine basilique, 7 ; — veine  
tibiale, 7 ; — hématies, 115, 136, 178 ;  
— quantité d'hémoglobine, 178 ; — va-  
leur globulaire, 178, 186 ; — thrombo-  
cytes, 398 ; — thymus, 806, 814, 821  
et s., 844 ; — bourse de Fabricius,  
854 et s. ; — rénovation sanguine,  
1017.  
Pigment ardoisé, 205.  
— ferrugineux, 202, 745, 795.  
— noir. V. Mélanine.  
— ocre, 202.  
Pigments biliaires, 200.  
Pigmentation, 744 et s. V. Mélanines,  
Pigments.  
Piles (de globules rouges), 59.  
*Pipa*, 1062.  
Placards endothéliaux, 325.  
Placenta, 382, 432, 433, 569, 588 et s.,  
1068 et s.  
Plaies, 316, 322.  
Planorbe, 208.

- Planorbis*, 208, 277.  
 Plaque basale, 759 et s.  
 — madréporique, 1035.  
 — de Peyer, 609 et s., 616 et s.  
 Plaquettes, 384. V. aussi Globulins.  
 Plasma, 421 et s., 1028 et s.  
 Plasma interstitiel, 1041.  
 Plasmase, 379.  
 Plasmazelles. V. Plasmocytes.  
 Plasmocytes, 293, 398, 633, 701.  
 Plasmocytome, 993.  
 Plasmodies, 581, 845. V. aussi Plasmodies, Cellules géantes.  
 Plasmodies, 312, 316, 317, 318, 432.  
 Plasmolyse, 438.  
 Plasmomes, 297, 312.  
 Plasmome malin, 993.  
 Plasmosomes, 235.  
 Plasmozyme, 411.  
 Plathelminthes, 623.  
*Platidactylus*, 542.  
 Platines chauffantes, 242.  
 Pleurésie, 311, 324, 971. V. aussi Exsudats.  
 Pleuro-tuberculose, 325.  
 Plèvre, inflammation, 311, tissu lymphoïde, 601.  
 Plexus choroides, 1045.  
 — marginal, 723.  
 Plomb, 198, 895 et s.  
 Pneumatisation (des os), 670.  
 Pneumococcie, 326.  
 Pneumonie, 333, 349, 355, 357, 390, 801.  
 Poches incubatrices, 1062.  
 — vasculaires, 1034.  
 Poids moléculaire, 439.  
 Poikilocytose, 85, 133.  
 Poikilothermes (Variétés de cellules hématologiques), 103.  
 Poisons du sang, 892 et s., 1017. V. aussi Intoxications.  
**Poissons**, récolte du sang, 7; — situation du cœur, 9, 10; — hématies, 91, 103, 116, 130; — volume du sang, 141; — quantité d'hémoglobine, 178; — nombre d'hématies, 178; — valeur globulaire, 178; — leucocytes, 227, 345; — cellules fusiformes, 397; — ébauches sanguines, 544 et s.; — tissu lymphoïde du rein, 596; — rate, 768, 779, 795; — thymus, 826 et s., 820; — rénovation sanguine, 1011 et s.; — système lymphatique, 1043; — branchies, 1057. V. aussi Téléostéens, Sélaciens.  
 Poissons osseux. V. Téléostéens.  
 Polyblastes, 307, 308.  
 Polycaryocytes. V. Myéloplaxes.  
 Polychètes, hématies, 105; — leucocytes, 275, 621; — système vasculaire, 1037.  
 Polychromasie ou Polychromatophilie, 79.  
*Polycirrus*, 105, 208, 1037.  
 Polycythémie. V. Polyglobulies.  
**Polyglobulies**, 123 et s., 687, 1001, 1030.  
**Polynucléaires**, 217, 218. V. Leucocytes.  
**Polynucléose**, 348.  
 Polypes médusaires, 1034.  
*Polypterus*, 600.  
 Ponction du cœur, 5.  
 — veineuse, 4.  
**Porc**, prise du sang, 5; — globules rouges nucléés, 90; — restes nucléaires, 90; — diamètre des hématies, 129; — cristaux d'hémoglobine, 146; — leucocytes, 225, 289, 344; — résistance des hématies, 452; — hémolysines, 465; — foie embryonnaire, 567; — sang du fœtus, 585; — amygdales, 614; — estomac, 616; — moelle, 625; — ganglions, 714, 725, 726, 737, 738; — rate, 758 et s., 778, 793; — thymus, 805; — leucémie, 990; — système lymphatique, 1044; — placenta, 1063.  
 Pores alvéolaires, 1061.  
 — cœlomiques, 1039.  
 Poudres irritantes, 312.  
**Poule**, nombre des hématies, 115, 117; — diamètre des hématies, 130; — résistance des hématies, 452, 455; — hémolysines, 466; — œuf pour ébauches sanguines, 523 et s.; — tissu lymphoïde du cloaque, 600; — de l'œsophage, 608; — de l'intestin, 609 et s.; — bourse de Fabricius, 860; — leucémie, 931, 990; — spirillose, 990.  
**Poulet**, hématies de l'embryon, 101; — nombre d'hématies, 178; — quantité d'hémoglobine, 178; — valeur globulaire, 178; — Ebauches sanguines de l'embryon, 524 et s.; — tissu lymphoïde de l'intestin, 610; — moelle osseuse, 642, 657, 658, 670, 676; — rate, 782, 784 et s.; — thymus, 806, 811, 834, 843; — bourse de Fabricius, 857 et s.; — allantoïde, 1067.  
 Poulpe, 209.  
 Poumon, tissu lymphoïde, 601; — leucémie, 964; — système vasculaire, 1056.  
 Pourcentage (des variétés de leucocytes), 344.  
 Poussée printanière, 1009 et s.  
 — régénératrice, 1012 et s.  
 Pouvoir leuco-activant, 372.  
 Précipitines, 478.  
 Pression artérielle et nombre de leucocytes, 345; — et globulins, 391.



Pression atmosphérique, 121, 184.  
 Pression osmotique, 69, 439.  
 Préhémoglobine, 533.  
 Proamnios, 493 et s.  
 Proctodæum, 854.  
 Prœdème, 1032.  
 Prolongement céphalique, 485 et s.  
 Promyélocytes, 222, 630, 950. V. aussi Myélocytes.  
 Pronéphros, 598.  
 Propriétés bactéricides (des humeurs), 369.  
 Protéase leucocytaire, 376, 955, 975.  
 Protée, 129, 130, 136, 598, 1012.  
*Proleus*, 116, 178.  
 Protohémoblastes, 639. V. Mégalo-blastes.  
 Protoptère, 228, 597, 599, 604, 782, 1067.  
 Protozoaires, 1034.  
 Pseudo-leucémies, 981.  
 Pseudo-parasite, 912.  
 Pseudopodes, 239.  
 Psychoses, 330.  
 Puberté, 621, 837, 839, 853, 918, 922. V. aussi Maturité sexuelle.  
 Puits lymphatiques, 310, 1045.  
 Pulpe (splénique), 757 et s.  
 Purpura, 355, 391, 403, 420.  
 Pus, 249, 257, 332, 376.  
 Pycnomètre, 142.  
 Pycnose, 255, 256, 897, 952.  
 Pyélonéphrite, 334.  
 Pyridine, 894, 1017.  
 Pyrocatechine, 191, 894.  
 Pyrrol, 198.  
  
 Quinine, 246, 263.  
  
 Rachitisme, 687, 688, 849, 853.  
**Radiations**, 245, 680, 731, 789, 811, 845 et s., 862 et s., 906 et s., 972, 995 et s.  
 Radiologues, 997 et s.  
 Radiothérapie, 995 et s.  
 Radium, voir Radiations.  
 Rage, 351.  
 Rate, 598.  
 Rainette, 1062.  
*Raja*, 227.  
 Rajidés (ébauches sanguines), 545.  
*Rana*, 115, 178, 227, 734, 808. V. aussi Grenouille.  
 Rapaces, 610 et s., 856.  
**Rat**, restes nucléaires des hématies, 76, 77; — cristaux intraglobulaires, 86; — globules rouges nucléés, 89, 874; — nombre des hématies, 116, 182; — diamètre des hématies, 129, 131; — volume du sang, 141; — cristaux d'hémoglobine, 146, 148, 151; — quantité d'hémoglobine, 182, 183; — valeur globulaire, 182, 188; — leuco-

cytes, 225, 250, 288; — clasmatoctes, 293; — lymphie péritonéale, 302; — réaction de la cellule endothéliale, 305, 306, 307; — nombre des leucocytes, 340; — pourcentage des variétés, 344; — globulins, 390; — résistance des hématies, 455; — hémolysines, 463; ébauches sanguines, 518 et s.; — foie embryonnaire, 567, 595; — mésenchyme, 579, 580; — sang du fœtus, 585 et s.; — moelle osseuse, 626 et s., 647; — ganglion lymphatique, 695, 714; — rate, 757, 766, 776, 778, 787, 791; — thymus, 834; — métaplasie myéloïde, 990; — avitaminose, 1021; — système lymphatique, 1045; — chylifères, villosités, 1048 et s.; — glomérule, 1052; — foie, 1054; — placenta, 1065, 1068.  
**RATE**, 751; — structure, 752; — morphologie comparée, 778; — développement et histogenèse, 780; — involution, 788; — régénération, greffe, 789; — histophysiologie, fonction hématopoïétique, 790, 1005, 1018; — métaplasie myéloïde, 797; — histo-pathologie, 799; — inanition, hibernation, 1018, 1021; — rates multiples (accessoires, surnuméraires), 598, 783, 790.  
 Rayons X, Rayons  $\gamma$ , 679, 680, 731. V. aussi Radiations.  
 Réaction d'Abderhalden, 433, 479.  
 — de Bremer, 80.  
 — de précipitation, 478.  
 — anaphylactique, 479.  
 — de fixation, 475.  
 — de Bordet, 476.  
 — de Wassermann, 476.  
 — de Widal, 477.  
 — inflammatoire du tissu conjonctif, 304.  
 Réaction inflammatoire des cellules épithéliales, 319.  
 Réaction myéloïde, 690. V. aussi Métaplasie.  
 Réactions de la moelle, 682 et s. V. aussi hyperplasie, métaplasie.  
 Récessus latéral, 604.  
 Reconstructions plastiques, 840.  
 Rétractométrie, 423, 1032.  
**Régénération**, de la moelle osseuse, 672; — des ganglions, 732; — de la rate, 789; — du thymus, 845, 847; — du sang, 869 et s., 887, 1009 et s., 1018 et s., 1026 et s.  
 Régimes, 119, 183.  
 Rein, tissu lymphoïde, 595 et s.; — leucémie, 962 et s.; — équilibre physico-chimique du sang, 1028; — vaisseaux, 1052 et s.  
 Renflement fusiforme artériel, 768 et s.  
 Rénovation (du sang). V. Réparation.

- Réparation (des plaies), 322.  
**Réparation du sang**, 869 et s., 1002 et s., 1009 et s., 1018 et s.; 1026 et s., 1028, 1029.  
**Reptiles**, Récolte du sang, 7; — hématies, 91, 103; — nombre des hématies, 116; — diamètre des hématies, 130; — cristaux d'hémoglobine, 147; — quantité d'hémoglobine, 178; — nombre d'hématies, 178; — valeur globulaire, 178; — pigments, 206; — leucocytes, 226, 227, 232, 345; — mastzelles, 289, 291; — plasmocytes, 297; — leucocytes du tissu conjonctif, 299; — cellules fusiformes, 397; — résistance des hématies, 455; — ébauches sanguines, 540 et s.; — tissu lymphoïde du tube digestif, 605; — moelle osseuse, 651; — rate, 751, 768, 779, 782 et s.; — thymus, 806, 820 et s., 829 et s., 841; — rénovation sanguine, 1009 et s.; — système lymphatique, 1042 et s.  
 Réseau (des cordons sanguins); 512.  
   — fibrineux, 399, 407.  
 Réservoir prévertébral, 1047.  
**Résistance** (des globules rouges), 453 et s., 935, 940.  
 Restes nucléaires (des hématies), 76, 502, 640, 874, 941.  
 Rétention leucocytaire, 345, 359, 360.  
**Réticulé** (tissu), ganglion, 705 et s.; — rate, 722 et s.  
 Réticulum, foie embryonnaire, 567; — thymus, 814 et s.  
 Rétraction (du caillot), 396, 401, 415, 421.  
 Revêtement cutané. V. Peau.  
 Reviviscence des tissus hématopoïétiques embryonnaires, 960; — du thymus, 962.  
*Rhabdonema*, 915.  
 Rhumatisme, 326, 351, 908.  
 Richesse globulaire, 173.  
 Ricine, 462.  
 Robine, 462.  
 Rongeurs, œuf invaginé, ébauches sanguines, 508, 518; — moelle, 626; — rate, 758 et s. V. aussi lapin, cobaye, rat, souris.  
 Rotifères, 1036.  
 Rouge neutre, 54, 284, 294.  
 Rougeole, 351.  
 Roussette, 603, 1017.  
 Rubigine, 202.  
 Ruminants, 130, 777, 805, 831, 1064, 1075.  
 Rythme saisonnier, 183, 1009.  
 Sac jugulaire, 728.  
 Sacs lymphatiques, 28, 239, 1043, 1047.  
**Sac vitellin** (hématopoïèse); — lapin, 499 et s.; — homme, 522; — cobaye, 507; poulet, 535; — reptiles, 543; — poissons, 544 et s. V. aussi 1061.  
 Sacculus, 617 et s.  
 Sacs anaux, 600, 606.  
 Safranine, 48.  
 Saignée, 876 et s., 879. V. aussi Hémorragie.  
 Saisonnier (rythme), 183, 1009.  
 Saisons, 118.  
**Salamandre**, hématies, 91; — action des solutions salées, 94; — strie bordante des hématies, 95 et s.; — figures de Hünefeld-Hensen, 100; mitochondries des hématies, 100, 101; — diamètre des hématies, 130; stroma, 474; — leucocytes, 236, 237, 238; — coagulation, 399, 415; — tissu lymphoïde du foie, 595, 1017; — du tube digestif, 604; — thymus, 806, 808; — réseaux vasculaires des glandes, 1052; — poumon, 1059 et s.; — nutrition de la larve, 1062.  
 Salamandrinés, 751.  
 Salive, 332.  
*Salmo*, 833.  
 Salmonides, 548, 833.  
**SANG**, récolte, 2; — examen à l'état frais, 10, 12; — examen dans les vaisseaux, 16; — examen du sang circulant, 16; — méthodes de fixation, 22; — méthodes de coloration, 40; — masse totale, 138; — volume total, 139, 141; — densité, 142; — viscosité, 143; — cristaux et pigments, 144; — gaz, 159; — capacité respiratoire, 160; — valeur respiratoire, 188; — coagulation, 400; — détermination, 130, 149, 167, 478; — transfusion, 120, 416, 478; — formation chez l'embryon, 480 et s., 556; — sang du fœtus et de l'embryon, 583 et s.; — réparation après les hémorragies, 869, 1026; — régénération après la transfusion, 887; — rénovation normale, 1002 et s.; — mécanisme régulateur de sa composition, 1028 et s.; — relations avec le milieu intérieur et le milieu extérieur, 1033 et s.; — origine du sang dans la série animale, 1034 et s., 1040 et s.; — sang maternel et sang fœtal, 1061 et s.  
 Sanglier, globules rouges nucléés, 90.  
 Sansonnet, 767, 768.  
 Saponine (hémolyse), 460.  
 Sarcelle, 715, 722.  
 Sarcomatoses, 989, 991 et s. V. aussi Sarcome.  
 Sarcome, 750, 803, 849, 882, 929, 971, 984, 986, 990, 991 et s.  
 Sarcomes lymphoïdes, 991 et s.  
 Saturnisme. V. Intoxication saturnine.

- Saumon, 833.  
 Sauriens, 606.  
 Sauropsidés, 226.  
 Savons (hémolyse), 460.  
 Scarlatine, 351, 353.  
 Schizocèle, 569.  
 Schizopodes, 621.  
 Schistocytes, 134.  
 Sclérotome, 571.  
 Sclérose des ganglions, 748.  
 — de la rate, 802.  
 — en plaques, 330.  
 — pulmonaire, 124.  
*Scolopendra*, 276.  
 Scolopendre, 622.  
 Scorbut, 630.  
 Scorpionides, 277, 621, 1038.  
 Scorpions, 276, 622.  
*Scyllium*, 227, 545, 546, 602, 603, 1011.  
 Sécrétions (leucocytes), 331.  
 Sédimentation, 26, 136, 137.  
 Sédiment urinaire, 334.  
 Segments primordiaux. V. Somites.  
**Sélaciens**, hématies, 116, 130; — ébauches sanguines, 544 et s.; — tissu lymphoïde du foie, 594; — tissu lymphoïde du testicule, 598; — tissu lymphoïde du tube digestif, 602 et s.; — rate, 780 et s., 792; — rates multiples, 783; — thymus, 807, 823, 829 et s.; — système lymphatique, 1043 et s.  
 Semelle basale. V. plaque basale.  
 Sensibilisatrice, 371, 468 et s.  
*Sepia*, 277.  
 Séro-diagnostic, 478.  
 Sérosité péritonéale, 303, 318; — du vésicatoire, 331, 972. V. aussi Exsudats.  
**Sérum**, 421.  
 Sérums hémolytiques, 463.  
 — agglutinants, 477.  
 — précipitants, 478.  
 Sexe, 117, 179, 343.  
 Sexuelle (vie), 183.  
 Sidérose, 204, 205, 928, 942.  
 Sillon primitif, 484 et s.  
 Singe, hémoglobine, 146, 151; — leucocytes, 225; — résistance des hématies, 455; — hémolysines, 464; — rate, 764, 778; — leucémie, 991.  
 Sinus (grand) abdominal, 1047.  
 — central, 717 et s.  
 — cervical (ou précervical), 831.  
 — coelomiques, 1036.  
 — lymphatiques (du ganglion), 694 et s., 702.  
 Sinus marginal (de l'aire vasculaire). lapin, 492 et s.; — poulet, 531; — sélaciens, 547.  
 Sinus marginal (du ganglion), 695 et s.  
 — périintestinal, 1036.  
 — périphérique. V. Sinus marginal.  
 Sinus rétro-péritonéal, 1047.  
 — sous-capsulaire, 695.  
 — veineux (de la rate), 757 et s.  
 — (grand) lymphatique viscéral, 1047.  
*Siphonostoma*, 833, 1062.  
 Sipunculides, 105, 208.  
*Sipunculus*, 105, 208, 1037.  
 Sirénides, 751.  
 Solanine, 460.  
 Sole, situation du cœur, 9.  
*Solen*, 105, 208, 277, 1039.  
 Solutions salées, action sur les hématies, 67, 94; — action sur les leucocytes, 247; — action sur les échanges entre le plasma et les liquides interstitiels, 1029.  
 Somites (et mésenchyme), 570 et s.  
 Sommeil hibernant. V. Hibernation.  
**Souris**, cristaux d'hémoglobine, 146, 151; — leucocytes, 225, 288, 344; — hémolysines, 463; — ébauches sanguines, 518 et s.; — foie embryonnaire, 567, 595; — sang du fœtus, 585 et s.; — rate, 758, 778, 791; — thymus, 834; — métaplasie myéloïde, 990 et s.; — avitaminose, 1021.  
 Spectres, 152, 153.  
 Spectrophotométrie, 170.  
 Spectroscope, 154.  
 Spectroscopie (analyse) de l'hémoglobine, 153, 155, 156, 164, 169.  
 Spermatozoïdes, 264.  
 Spermine, 969.  
 Sphère attractive, 212, 213, 237.  
 Sphéro-cristaux, 316.  
 Spirillose des poules, 990.  
*Spirochaeta gallinarum*, 990.  
 Splénectomie, 360, 597, 603, 675, 793, 980, 984, 995, 1017.  
 Splénite, 802.  
 Splénocytes, 785.  
 Splénome, 993.  
**Splénomégalie**, 125, 355, 683, 980, 983, 1001.  
 Spongiaires, 272, 1035.  
 Sporotrichoses, 312.  
 Squalides (ébauches sanguines), 545.  
 V. aussi Sélaciens.  
 Squille, 622.  
 Sterlet, 594.  
 Stigmates, 770, 771.  
 Stomatopodes, 621.  
 Strie bordante, 95.  
 Stries de Kneuttinger, 99.  
 Stroma, 87, 144, 163, 474, 475.  
 Subleucémies, 979.  
 Sublimé (fixation), 31.  
 Substance corticale des ganglions, 693, 695 et s.; — du lobule thymique, 810; — de la bourse de Fabricius, 856 et s.

- Substance médullaire du ganglion, 693, 695 et s.; — du lobule thymique, 810; — de la bourse de Fabricius, 856 et s.
- Sueurs, 123.
- Sulphydrate d'ammoniaque (Réaction du), 203.
- Sulfonal, 198.
- Sulfure de carbone, 898.
- Suppuration, 349, 350, 356, 390, 688, 904.
- Surchauffage, 204.
- Surface globulaire, 135.
- Surmenage, 905.
- Survie des leucocytes, 254; — des érythroblastes, 1014.
- Symplasma, 1064 et s.
- Symphise cardiaque, 124.
- Syncytium chorial, 432, 1064 et s.
- Syphilis, 312, 315, 327, 330, 351, 352, 354, 390, 476, 688, 795, 802, 848, 895, 905, 909, 929, 939.
- Syphilis héréditaire. V. Hérédo-syphilis.
- Système de Havers, 667.
- hémolytique, 476.
- lymphatique, 1041.
- vasculaire (invertébrés), 1033 et s.
- Tabes, 330.
- Taches (d'excréments d'insectes piquants), 195.
- Taches laiteuses (de l'épiploon), 297, 307, 581.
- Taches de sang, 167.
- Tanche, 596.
- Taupe, 775, 792, 806, 831.
- Téléostéens, globules rouges, 116; — leucocytes, 228; — ébauches sanguines, 547; — tissu lymphoïde du rein, 596, 597; — rate, 780; — thymus, 826 et s., 807, 823, 829 et s., 833.
- Terebella*, 105, 1037.
- Tellina*, 105, 1039.
- Température, 120, 242, 244, 255, 906, 1014.
- Temps de saignement, 420.
- Terebelliens, 621.
- Testicule, 598.
- Tétanos, 330.
- Tétard, 829, 845. V. Batraciens.
- Thalassemia*, 105, 208, 1037.
- Thorium, 1000.
- Thrombine, 410 et s.
- Thromboblastes, 397.
- Thrombocytes, 396.
- Thrombogène, 411.
- Thrombokinasé, 411.
- Thrombose, 408, 965.
- Thrombus, 408.
- Thymus**, 805; — structure, 807; — morphologie comparée, 826; — développement, 828; — histogénèse, 832; greffes, cultures, 836; — involution, 836; — tumeurs, 848; — leucémies, 962; — hypertrophie, 849; — histophysiologie, 850.
- Thymus cloacal, 866.
- Thymus en plaque, 828.
- Thyone*, 105, 1035.
- Tilurus*, 105.
- Tissu conjonctif, variétés cellulaires, 284, 296; — de la moelle osseuse, 642.
- Tissus hématopoïétiques, fixation, 30; coloration, 49, 50.
- Tissu lymphoïde diffus, 593 et s.
- Tissu de réserve, 1023.
- Tissu réticulaire, 625.
- Tissu réticulé, 705 et s.
- Titre hémoglobique, 185, 186, 924.
- Tochostoma*, 105, 1035.
- Tænia*, 915.
- Toluène, 898.
- Tolylène-diamine, 204, 894 et s., 938, 941.
- Torpedo*, 115, 178, 227.
- Torpille, situation du cœur, 10; — ébauches sanguines, 545; — tissu lymphoïde, 603.
- Tortue, 1001. V. aussi Chéloniens.
- Toxines, 352, 372, 461, 686, 897, 1077 et s.
- Trachée, 601.
- Tractus respiratoire, 601.
- Tractus uro-génital, 600.
- Transfusion, 120, 416, 478, 589, 887.
- Travail musculaire, 180.
- Travées directrices, 655.
- Trématodes, 1036.
- Triacide, 41.
- Trichinose, 354.
- Tricocéphale, 354.
- Tricocephalus*, 915.
- Trinitro-toluène, 898, 939.
- Trional, 198.
- Triton**, hématies, 91; — altérations des hématies, 92; — contraction des hématies, 95, 96; — corpuscules paranucléaires, 102; — diamètre des hématies, 130; — surface des hématies, 136; — cristaux d'hémoglobine, 151; — leucocytes, 228, 237, 240, 241, 259, 261, 265, 266; — clasmatocytes, 292; — ébauches sanguines, 554; — rate, 776; — rénovation sanguine, 1009; — mitose des érythroblastes, 1009 et s.; — poumon, 1058.
- Trompe d'Eustache, 606, 607.
- Trophoblaste, 509, 1064 et s.
- Tropidonotus*, 115, 178, 830.
- Trou pneumatique, 671.
- Truite**, ébauches sanguines, 548 et s.; — mésenchyme, 573 et s.; — tissu lymphoïde du rein, 596; — développement de la rate, 780 et s.; — thymus, 827, 833; — branchies, 1057.



- Trutta*, 548.  
 Trypanosomes, 910, 913, 991.  
 Tube digestif (tissu lymphoïde), 602 et s.  
 Tubercule, 316, 317, 681.  
 Tuberculides ganglionnaires, 982.  
 Tuberculose, 309, 312, 316, 325, 327, 351, 354, 390, 749, 798, 802, 848, 909, 939, 981 et s., 991, 1076.  
 Tubes bothryoïdes, 1036.  
 Tubulés (ganglions), 717.  
 Tumeurs, 330, 351, 354, 690, 750, 802, 848, 929, 984, 991. V. aussi Cancer, Néoplasmes.  
 Tumeurs leucémiques ou lymphoïdes, 966, 989. V. aussi Lymphomes.  
 Tuniciers, pigments respiratoires, 209; leucocytes, 277, 622; — système vasculaire, 1040.  
*Tupinambis*, 807.  
 Turbellariés, 623, 1036.  
 Turbot, situation du cœur, 10.  
 Tylopoies, 116. V. aussi Camélides.  
 Typhus, 933.  
 Tyrosinase, 206, 210.  
 Tyrosine, 206.  
**Ultra-microscopie**, 423.  
*Unio*, 621.  
 Urée (action sur les hématies), 70, 443.  
 Urèthre, 601.  
 Urine, 249, 334.  
 Urodœum, 854.  
 Urodèles. V. Batraciens, Triton, Axolotl, Salamandre, Protée.  
 Utérus, 600.  
 Vaccine, 355.  
 Vache, 129, 225, 344, 990, 1064.  
 Vagin, 600.  
 Vaisseaux lymphatiques. V. Lymphatiques.  
 Vaisseaux sanguins de la moelle, 646; — des ganglions, 713; — de la rate, 753 et s., 765 et s.; — du thymus, 825. — de la bourse de Fabricius, 856. V. aussi Système vasculaire.  
**Valeur globulaire**, 184; — variations physiologiques, 187; — variations pathologiques, 189, 872, 882, 916.  
 Valeur hémoglobique. V. Valeur globulaire.  
 Valeur respiratoire, 188, 890.  
 Valvule spirale, 603 et s., 782.  
 Varicelle, 355.  
 Variole, 355, 357, 361, 801, 908, 933, 991.  
 Veau, 726.  
 Veine cardinale, 550 et s.  
 Veines vitellines, 494 et s., 531, 547, 551.  
 Venins, 462, 897.  
 Vers, 1035. V. Annélides, Oligochètes. Polychètes, etc.  
 Vésicatoire, 331, 972.  
 Vésicule cervicale, 831.  
 Vésicules, 331.  
**Vésicule ombilicale** (hématopoïèse). lapin, 499 et s.; — homme, 522; — poulet, 535. V. aussi 1061 et s.  
 Vestibule cloacal, 854 et s.  
**Vieillard**, 117, 339, 343, 625, 670, 730, 749, 840.  
 Villosité intestinale, 736, 1046 et s.  
 Villosités placentaires et choriales, 432, 535 et s., 1063 et s.  
 Violet de méthylène, 42.  
 Vipère, 897.  
 Viscosité (du sang), 143.  
 Vitellus, 533, 1061 et s. V. aussi Sac vitellin.  
 Vitesse du mouvement leucocytaire, 244; — de la réparation sanguine, 884 et s.  
 Voies lymphatiques (du ganglion), 694.  
 Volume des hématies, 135, 185; — total du sang, 138.  
 Volutine, 289.  
 Xanthocytes, 206.  
 Ypérite, 257, 364, 897.  
 Zona, 330.  
 Zone bordante ou limitante, ou marginale, 846, 855 et s. V. aussi Couche bordante.  
 Zone placentaire, 485.  
 Zooid, 99.



# TABLE DES MATIÈRES

	Pages.
PRÉFACE . . . . .	v

## CHAPITRE PREMIER

### MORPHOLOGIE GÉNÉRALE. PRINCIPES GÉNÉRAUX DE TECHNIQUE

Étude du sang frais . . . . .	1
Principes généraux de la fixation . . . . .	17
Méthodes de fixation du sang . . . . .	22
Méthodes de coloration . . . . .	36

## CHAPITRE II

### GLOBULES ROUGES OU HÉMATIES

Hématies des mammifères . . . . .	57
Globules rouges nucléés des mammifères . . . . .	89
Hématies des batraciens . . . . .	91
Hématies des poissons, des reptiles et des oiseaux . . . . .	103
Hématies des cyclostomes . . . . .	104
Hématies chez les invertébrés . . . . .	105

## CHAPITRE III

### NOMBRE, DIAMÈTRE, VOLUME ET SURFACE DES HÉMATIES. MASSE TOTALE DU SANG

Méthodes de numération . . . . .	106
Nombre des hématies. Variations physiologiques . . . . .	113
Dimensions des hématies . . . . .	126
Surface et volume des hématies . . . . .	135
Masse totale du sang . . . . .	138

## CHAPITRE IV

**HÉMOGLOBINE, CRISTAUX DU SANG ET PIGMENTS D'ORIGINE SANGUINE**

	Pages.
Recherche qualitative de l'hémoglobine . . . . .	164
Dosage de l'hémoglobine . . . . .	168
Valeur globulaire . . . . .	184
Dérivés de l'hémoglobine . . . . .	190
Origine et transformations de l'hémoglobine . . . . .	199

## CHAPITRE V

**GLOBULES BLANCS OU LEUCOCYTES. MORPHOLOGIE. PHYSIOLOGIE**

Morphologie des leucocytes . . . . .	212
Propriétés physiologiques . . . . .	238

## CHAPITRE VI

**MIGRATION DES LEUCOCYTES. EXSUDATS. LEUCOCYTES DU TISSU  
CONJONCTIF ET DES LIQUIDES DE L'ORGANISME**

Cellules migratrices . . . . .	278
Réaction inflammatoire du tissu conjonctif . . . . .	304
Exsudats. Cyto-diagnostic . . . . .	323

## CHAPITRE VII

**VARIATIONS NUMÉRIQUES DES LEUCOCYTES. LA LEUCOCYTOSE.  
LEUCOCYTES ET IMMUNITÉ LEUCOCYTES ET NUTRITION**

Numération des leucocytes. . . . .	338
La leucocytose . . . . .	347
Les leucocytes et le problème de l'immunité . . . . .	365
Leucocytes et nutrition. Ferments leucocytaires . . . . .	375

## CHAPITRE VIII

**GLOBULINS. CELLULES FUSIFORMES. PHÉNOMÈNES HISTOLOGIQUES  
DE LA COAGULATION. ULTRA-MICROSCOPIE. PLASMA ET SÉRUM**

Globulins. . . . .	384
Cellules fusiformes . . . . .	396
Coagulation du sang . . . . .	400



	Pages.
Plasma et sérum. . . . .	421
Observation ultra-microscopique du sang . . . . .	423
Présence, dans le sang, d'éléments anormaux empruntés à l'organisme . . . . .	430

## CHAPITRE IX

### HÉMOLYSE. RÉSISTANCE DES GLOBULES ROUGES. PROPRIÉTÉS BIOLOGIQUES DES SÉRUMS

Hémolyse par l'eau distillée et les solutions hypotoniques . . . . .	445
Résistance des globules rouges . . . . .	453
Hémolyse par les sérums . . . . .	463

## CHAPITRE X

### FORMATION DU SANG DE L'EMBRYON. APPARITION DES ÉBAUCHES SANGUINES

Ébauches sanguines des mammifères . . . . .	481
Lapin . . . . .	482
Cobaye . . . . .	507
Rat et souris. . . . .	518
Homme. . . . .	520
Ébauches sanguines des oiseaux . . . . .	522
Ébauches sanguines des reptiles . . . . .	540
Ébauches sanguines des poissons et des batraciens . . . . .	544
Résumé des notions acquises sur la formation du sang de l'embryon . . . . .	556

## CHAPITRE XI

### FORMATION DU SANG DANS L'EMBRYON. LE FOIE ET LE MÉSENCHYME. LE TISSU LYMPHOÏDE DIFFUS

Hématopoïèse dans le foie embryonnaire . . . . .	561
Formation du sang dans le mésenchyme . . . . .	569
Sang du fœtus et de l'embryon . . . . .	583
Le tissu lymphoïde diffus . . . . .	593
Tissu lymphoïde du tube digestif . . . . .	602

## CHAPITRE XII

### MOELLE OSSEUSE

Structure de la moelle osseuse . . . . .	628
Histogenèse . . . . .	652
Histo-physiologie, fonction hématopoïétique . . . . .	673
Histo-pathologie, . . . . .	680

## CHAPITRE XIII

## GANGLIONS LYMPHATIQUES

	Pages.
Structure du ganglion . . . . .	693
Morphologie comparée . . . . .	714
Développement et histogenèse . . . . .	723
Histo-physiologie . . . . .	736
Histo-pathologie . . . . .	747

## CHAPITRE XIV

## LA RATE

Structure de la rate. . . . .	752
Développement et histogenèse . . . . .	780
Histo-physiologie . . . . .	790
Histo-pathologie . . . . .	799

## CHAPITRE XV

## LES ORGANES LYMPHO-ÉPITHÉLIAUX

Le thymus. . . . .	805
Morphologie comparée . . . . .	826
Développement . . . . .	828
Histogenèse . . . . .	832
Involution du thymus. . . . .	836
Histo-physiologie . . . . .	850
Bourse de Fabricius . . . . .	854

## CHAPITRE XVI

RÉGÉNÉRATION DU SANG APRÈS LES HÉMORRAGIES. LES ANÉMIES  
ET LES ÉTATS HÉMOLYTIQUES

Régénération du sang après les hémorragies . . . . .	869
Les anémies . . . . .	889
Anémies toxiques . . . . .	892
Anémies par troubles de la nutrition . . . . .	899
Anémies secondaires aux maladies générales. . . . .	907
Anémies liées à des troubles de l'évolution et de la croissance. La chlorose. . . . .	915
Anémies infantiles . . . . .	919
Les anémies pernicieuses . . . . .	923
Les états hémolytiques . . . . .	932

## CHAPITRE XVII

## LES LEUCÉMIES

	Pages.
Modification du sang dans les leucémies . . . . .	945
Myélocytémie . . . . .	945
Lymphocytémie . . . . .	955
Lésions des tissus et des organes . . . . .	957
Leucémies aiguës. . . . .	973
Formes frustes de leucémies . . . . .	979
Nature des leucémies . . . . .	984
Action des radiations . . . . .	995

## CHAPITRE XVIII

**RÉNOVATION NORMALE DU SANG. RELATIONS DU SANG AVEC LE MILIEU  
INTÉRIEUR ET LE MILIEU EXTÉRIEUR**

Rénovation sanguine chez les vertébrés à globules rouges nucléés . . . . .	1009
Rénovation sanguine chez les mammifères. . . . .	1019
Mécanisme régulateur de la composition du sang . . . . .	1028
Relations du sang avec le milieu intérieur et le milieu extérieur. Conditions anatomiques des échanges entre le sang, le milieu extérieur et les tissus.	1033

TABLE ALPHABÉTIQUE DES NOMS D'AUTEURS . . . . .	1079
TABLE ALPHABÉTIQUE DES MATIÈRES. . . . .	1097
TABLE DES MATIÈRES . . . . .	1121
EXPLICATION DE LA PLANCHE EN COULEURS . . . . .	1127





## EXPLICATION DE LA PLANCHE EN COULEURS

*Toutes les figures de cette planche ont été dessinées à la chambre claire à un grossissement de 1.300 diamètres. Les cellules qui proviennent de coupes (moelle osseuse, foie embryonnaire) paraissent plus petites que celles qui proviennent de préparations de sang étalées; parmi ces dernières, les cellules du sang fixé frais et qui n'a subi aucune dessiccation paraissent plus petites que celles qui proviennent de préparations de sang desséché.*

FIG. 1. — Sang d'homme ; vapeurs osmiques ; Giemsa. Petit lymphocyte contenant un grain azurophile.

FIG. 2. — Sang d'homme ; vapeurs osmiques ; Giemsa. Leucocyte polynucléaire contenant des granulations neutrophiles.

FIG. 3. — Sang d'homme ; même préparation. Leucocyte à granulations éosinophiles.

FIG. 4. — Sang d'homme ; même préparation. Mastzelle.

FIG. 5. — Sang d'homme ; leucémie myéloïde ; vapeurs osmiques ; Giemsa. Myélocyte à granulations neutrophiles.

FIG. 6. — Sang d'homme ; même préparation. Myélocyte neutrophile à noyau incurvé (métamyélocyte).

FIG. 7. — Sang d'homme ; vapeurs osmiques ; éosine-orange, toluidine. Leucocyte à granulations éosinophiles.

FIG. 8. — Sang d'homme ; myélocytémie ; mélange chromo-omique ; éosine-orange, toluidine. Myélocyte à granulations éosinophiles.

FIG. 9. — Sang de cobaye; vapeurs osmiques; Giemsa. Leucocyte polynucléaire à granulations amphophiles.

FIG. 10. — Sang de cobaye; même préparation. Mastzelle.

FIG. 11. — Sang de cobaye; même préparation. Gros lymphocyte contenant un corps de Kurloff.

FIG. 12. — Sang de lapin; vapeurs osmiques; hémalun, éosine-orange. Leucocyte polynucléaire contenant des granulations amphophiles colorées par l'éosine.

FIG. 13. — Sang d'homme; myélocytémie; vapeurs osmiques; Giemsa. Groupe de cellules montrant un polynucléaire neutrophile (en haut à gauche), un myélocyte neutrophile (au-dessous), un mégaloblaste en mitose (en haut à droite) et deux plaquettes (au-dessous).

FIG. 14. — Sang d'homme; leucémie myéloïde; mélange chromo-osmique; éosine-orange, toluidine. Myéloblaste.

FIG. 15. — Sang d'homme; leucémie myéloïde; vapeurs osmiques; Giemsa. Myéloblaste. L'aspect différent du myéloblaste en 14 et en 15 tient à la différence de technique.

FIG. 16. — Sang d'homme; leucémie myéloïde; vapeurs osmiques; Giemsa. Myéloblaste en mitose.

FIG. 17. — Sang d'homme; leucémie aiguë; mélange chromo-osmique; éosine-orange, toluidine. Lymphocyte (à gauche) et leucoblaste ou petit myéloblaste (à droite).

FIG. 18. — Sang d'homme; leucémie myéloïde; vapeurs osmiques; Giemsa. Mégaloblaste (en bas) et normoblaste (en haut).

FIG. 19. — Sang d'homme; leucémie aiguë; mélange chromo-osmique; éosine-orange, toluidine. Normoblaste et hématie à reste nucléaire chromatique.

FIG. 20. — Sang de jeune chien âgé de 1 mois. Acide chromique; hémalun, éosine-orange. Deux hématies portant chacune un reste nucléaire chromatique.

- FIG. 21. — Fœtus de cobaye de 40 mm. Sang du cœur; vapeurs osmiques; Giemsa. Granulations basophiles. On les voit dans deux normoblastes à noyau intact, dans une hématie définitive sans noyau, dans une hématie portant un reste nucléaire. Les restes nucléaires sont colorés en rouge, tandis que les granulations sont colorées en bleu.
- FIG. 22. — Épiploon du rat; sublimé; toluidine. Mastzelle conjonctive.
- FIG. 23. — Homme. Moelle du fémur; sublimé iodé-formol; coupe colorée par l'éosine-orange, toluidine. Myéloblaste.
- FIG. 24. — Homme; moelle du fémur; même préparation. Myélocyte à granulations éosinophiles.
- FIG. 25. — Homme; moelle du fémur; même préparation. Myélocyte éosinophile en mitose
- FIG. 26. — Moelle du fémur du cheval; empreinte; mélange chromo-osmique; hémalun, éosine. Myélocyte à granulations éosinophiles.
- FIG. 27. — Homme, moelle du fémur. Sublimé iodé-formol; coupe colorée par l'éosine-orange, toluidine. Mastzelle-myélocyte.
- FIG. 28. — Fœtus de mouton de 25 cm. Moelle costale; sublimé; hématéine, safranine. Normoblastes. Changement d'affinité de la chromatine au fur et à mesure que le noyau s'atrophie. Au début de l'atrophie, le noyau prend encore l'hématéine; à la fin de l'atrophie, il ne prend plus que la safranine.
- FIG. 29. — Homme; moelle du fémur; sublimé iodé-formol; coupe; éosine-orange, toluidine. Disparition du noyau dans les hématies définitives.
- FIG. 30. — Homme. Moelle du fémur; même préparation. Plasmocyte.
- FIG. 31. — Fœtus humain de 4 mois et demi. Sang. Hématie portant un reste nucléaire chromatique.
- FIG. 32. — Sang de cobaye; vapeurs osmiques; Giemsa. Hématie portant des granulations basophiles.

- FIG. 33. — OEuf de cobaye du 14<sup>e</sup> jour; aire vasculaire examinée à plat; bichromate-sublimé-formol, éosine-orange, toluidine. Ébauche sanguine. Différenciation des cellules sanguines primitives aux dépens des cellules des cordons mésoblastiques.
- FIG. 34. — Embryon de cobaye du 15<sup>e</sup> jour. Aire vasculaire, bichromate-sublimé-formol; hémateïne-éosine; cellule sanguine primitive.
- FIG. 35. — Embryon de cobaye du 15<sup>e</sup> jour; même préparation. Hématie primordiale.
- FIG. 36. — Embryon de lapin du 14<sup>e</sup> jour. Aire vasculaire; sublimé iodé-formol; éosine-orange, toluidine. Cellule sanguine primitive.
- FIG. 37. — Embryon de lapin du 14<sup>e</sup> jour; même préparation. Hématie primordiale.
- FIG. 38. — Embryon de lapin du 16<sup>e</sup> jour; aire vasculaire; même technique. Hématie primordiale arrivée au terme de son évolution: le noyau est très diminué de volume et le protoplasma est très chargé d'hémoglobine et se colore en orangé.
- FIG. 39. — Embryon de lapin du 20<sup>e</sup> jour. Coupe du foie. Sublimé iodé-formol; éosine-orange, toluidine. Cellules sanguines primitives ou indifférentes; l'une d'elles est en mitose (1<sup>re</sup> mitose).
- FIG. 40. — Embryon de lapin du 20<sup>e</sup> jour. Coupe du foie, même technique. Formation de granulations acidophiles (amphophiles) dans le protoplasma d'une cellule lymphoïde indifférente absolument semblable à celles qui donnent la lignée de globules rouges nucléés.
- FIG. 41. — Embryon de lapin du 20<sup>e</sup> jour. Coupe du foie, même préparation. Cellules lymphoïdes indifférentes de deuxième génération, nées de la mitose de la cellule représentée en 39.
- FIG. 42. — Même préparation. Mitose d'une cellule indifférente de deuxième génération (2<sup>e</sup> mitose). A côté d'elle, un normoblaste.



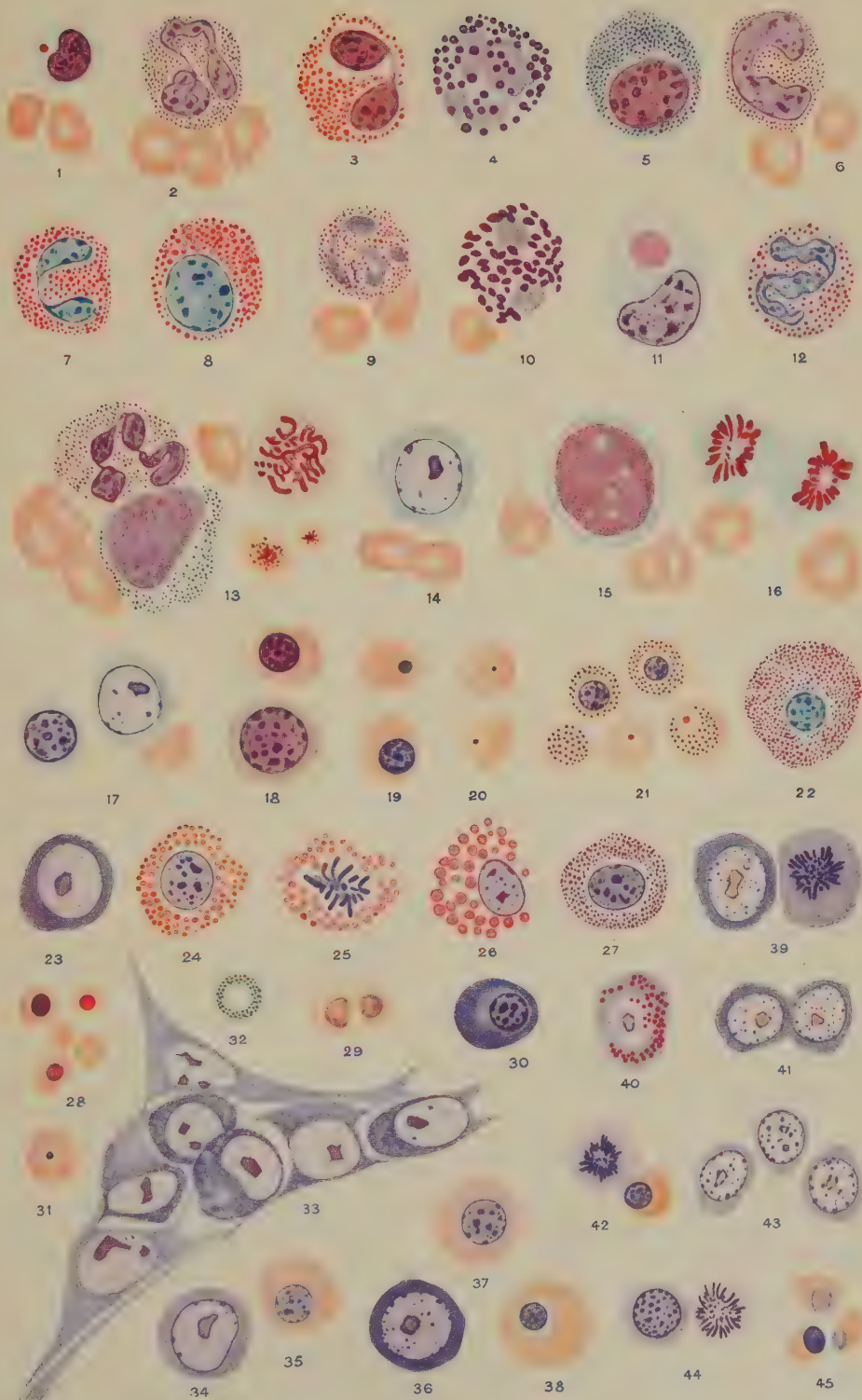
FIG. 43. — Même préparation. Formes intermédiaires entre les cellules lymphoïdes indifférentes de deuxième génération (41) et les mégalo blasts (44). Ces cellules proviennent, soit de la mitose, soit de l'évolution progressive des cellules représentées en 41.

FIG. 44. — Même préparation. Deux mégalo blasts dont l'un est en mitose (3<sup>e</sup> mitose). Le nombre des mitoses diminutives et différenciatrices n'est pas fixe, mais on peut en distinguer trois principales. Chaque stade peut être lui-même, par des mitoses non diminutives, l'origine d'un grand nombre de cellules semblables.

FIG. 45. — Même préparation. Normoblastes arrivés au terme de leur évolution. Ils sont riches en hémoglobine et leur noyau est pycnotique. Phases successives de la disparition du noyau

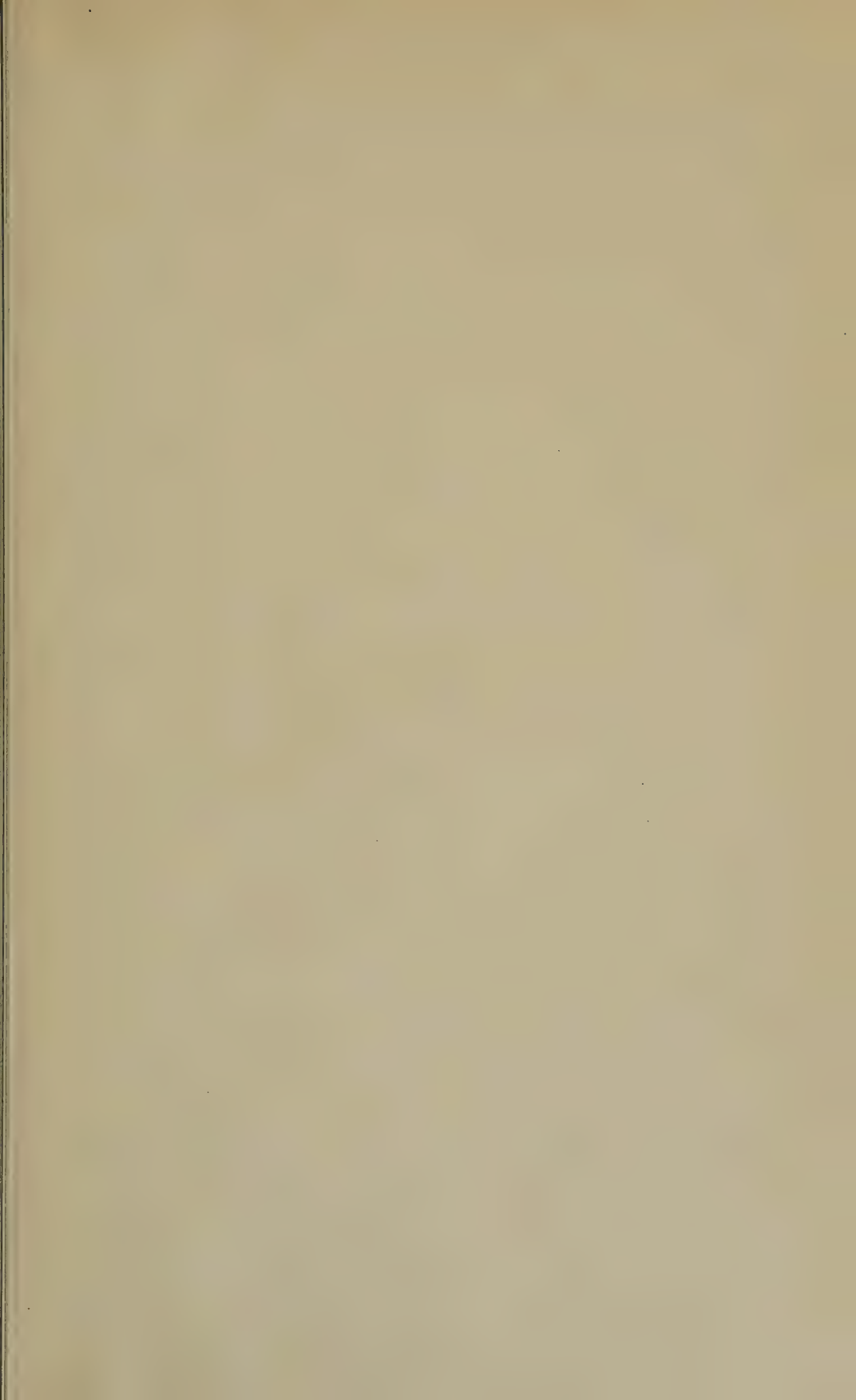
---











## ERRATA

---

- P. 12, ligne 35, au lieu de : *assez nettement*, lire : *alternativement*.  
P. 28, ligne 29, au lieu de : *réaction*, lire : *rétraction*.  
P. 96, explication de la figure 83, ligne 6, au lieu de : *fin de l'ascension polaire*, lire : *début de l'ascension polaire*.  
P. 105, ligne 24, au lieu de : *amplusqueshineures*, lire : *amphineures*.  
P. 136, ligne 20, au lieu de : *possédant millions de globules*, lire : *possédant cinq millions de globules*.  
P. 207, ligne 29, au lieu de : *octogonale*, lire : *hexagonale*.  
P. 374, ligne 35, au lieu de : *au milieu dans lequel*, lire : *du milieu*.  
P. 434, ligne 24, au lieu de : *ramolli*, lire : *réuni*.  
P. 483, ligne 35, au lieu de : *pour enlever l'iode*, lire : *pour enlever le sublime*.  
P. 536, explication de la figure 343, au lieu de : *Ec, ectoderme*, lire : *Ec, epithélium cœlomique, splanchopleure*.  
P. 583, ligne 11, supprimer : *c'est-à-dire*.  
P. 583, note 4, au lieu de : *mode*, lire : *mot de*.  
P. 586, ligne 15, au lieu de : *à la partie du 5<sup>e</sup> mois*, lire : *à partir*.  
P. 602, lettres de la figure 388, au lieu de : *M*, lire : *L*; au lieu de : *L*, lire *M*.  
P. 653, note, lire : *embryons de lapin de 40 à 50 millimètres*.  
P. 713, ligne 4, au lieu de : *ou les autres vaisseaux*, lire : *tous les autres vaisseaux*.  
P. 755, lettres de la figure 546, au lieu de : *M*, lire : *CM*.  
P. 758, explication de la figure 549, au lieu de : *535 Diam.*, lire : *55 Diam.*.  
P. 807, lettres de la figure 561, au lieu de : *T*, lire *Th*.  
P. 807, explication de la figure 562, au lieu de : *T, interstice*, lire : *I, interstice*.  
P. 846, ligne 9, au lieu de : *18 mm.*, lire *18 cm.*.  
P. 864, explication de la figure 609, au lieu de : *830 Diam.*, lire : *330 Diam.*.  
P. 891, ligne 5, au lieu de : *intoxications chroniques, parasitaires*, lire : *intoxications chroniques, maladies parasitaires*.  
P. 894, ligne 15, au lieu de : *la cause de ces abaissements résulte d'une destruction*, lire : *est une destruction*.  
P. 935, ligne 22, au lieu de : *l'hémoglobinarie*, lire : *l'hémoglobininémie*.  
P. 1006, ligne 9, au lieu de : *sont très voisins des foyers myéloïdes existant déjà*, lire : *sont très voisins; des foyers myéloïdes existent déjà*.
-















HC 25XQ 9

[illegible]

DEMCO 38-297



